



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE
E DI COMUNITÀ

Corso di Dottorato in Statistica Biomedica
Ciclo XXVIII

**L'IDRATAZIONE NELLA PREVENZIONE DELLA
CEFALEA POST RACHICENTESI: STUDIO DI COORTE.**

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Carlo LA VECCHIA
Tutor: Chiar.mo Prof. Silvano MILANI

Tesi di:
Elisabetta MARZO
Matr. R10136

Anno Accademico 2015/2016

**L'IDRATAZIONE NELLA PREVENZIONE DELLA CEFALEA POST
RACHICENTESI: STUDIO DI COORTE.**

Tesi di: Elisabetta MARZO

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Carlo LA VECCHIA

Tutor: Chiar.mo Prof. Silvano MILANI

Background e scopo dello studio

La rachicentesi eseguita a scopo diagnostico consiste nel prelievo del liquido cefalorachidiano dallo spazio subaracnoideo per accertare la presenza di patologie neurologiche. La complicanza maggiormente osservata in seguito alla procedura è la cefalea post rachicentesi (CPR), definita come una cefalea posturale caratterizzata da un dolore pulsante, continuo, d'intensità spesso severa, che può insorgere da poche ore a un giorno dopo la rachicentesi e durare da tre a sette giorni, ed è talvolta accompagnata da fotofobia, fonofobia e nausea. La letteratura riporta che l'incidenza di CPR è del 36% e ha come principali fattori predisponenti l'essere di sesso femminile e l'avere anamnesi positiva per cefalea.

La CPR può costringere il paziente a letto, causare difficoltà nello svolgimento delle normali attività di vita quotidiana, aumentare la durata della degenza e le riammissioni ospedaliere. Tra gli interventi preventivi più diffusi vi è l'idratazione supplementare, sebbene non vi siano evidenze sufficienti a provarne l'efficacia. Si deve inoltre considerare che la terapia infusionale comporta per il paziente il rischio d'infezione, l'aumento della durata della degenza e il conseguente aumento dei costi legati al ricovero.

Lo studio di coorte qui presentato ha come obiettivo verificare l'esistenza di una relazione tra insorgenza di CPR e idratazione supplementare, e indagare la relazione tra i fattori di rischio descritti dalla letteratura e insorgenza e intensità di CPR.

Pazienti e metodi

La popolazione obiettivo è costituita da tutti i pazienti adulti ricoverati nell'U.O. di Neurologia dell'Ospedale IRCCS San Raffaele di Milano, sottoposti a rachicentesi a scopo diagnostico. Il reclutamento è stato effettuato tra il 2013 e il 2015, limitatamente al periodo marzo-ottobre

per motivi organizzativi, tempo necessario ad arruolare un numero di pazienti consecutivi pari a quello pianificato (almeno 100 pazienti). I criteri di esclusione sono stati la presenza di uno stato di coscienza alterato o di decadimento cognitivo.

La raccolta dei dati è stata effettuata attraverso la cartella clinica del paziente e un diario d'idratazione, compilato dai pazienti, a partire dal giorno della rachicentesi, per i tre giorni di durata dello studio. L'endpoint principale prefissato era la presenza di CPR al giorno 2, l'associazione tra tale endpoint e il livello d'idratazione al giorno 0 (sopra o sotto la mediana della distribuzione del totale dei liquidi assunti) è stata saggiata con il test esatto di Fisher. Il ruolo di sesso, età, anamnesi positiva per cefalea e idratazione per via orale nell'insorgenza di CPR e sulla sua intensità è stato indagato per mezzo di modelli lineari generalizzati, assumendo che il termine casuale del modello avesse distribuzione binomiale o Gaussiana a seconda dell'endpoint. Lo studio è stato autorizzato dal Comitato Etico dell'Ospedale e tutti i pazienti inclusi hanno fornito consenso informato scritto.

Risultati e discussione

Sono stati reclutati 139 pazienti: 76 di sesso femminile di età compresa tra i 18 e i 77 anni e 63 di sesso maschile di età compresa tra i 18 e i 73 anni. 29 donne su 76 e 15 uomini su 63 riferivano anamnesi positiva per cefalea. L'analisi è stata effettuata su 132 pazienti, poiché 6 sono stati dimessi al giorno 1, e di un paziente vi erano dati incompleti.

Al giorno 0, i pazienti hanno assunto in media sul totale circa 2 L di liquidi al giorno, metà dei quali per via orale e metà per via endovenosa. Nelle giornate seguenti l'idratazione totale decresceva linearmente. La nausea nelle tre giornate si è presentata, in associazione con CPR, in 6 pazienti su 26, e l'intensità di CPR è aumentata leggermente dal giorno 0 al giorno 2.

Endpoint principale. Dei 62 pazienti che al giorno 0 hanno assunto una quantità totale di liquidi inferiore alla mediana (2 L), 25 hanno manifestato CPR al giorno 2, mentre dei 70 pazienti più idratati al giorno 0, 19 hanno manifestato CPR al giorno 2 (test esatto di Fisher: $p=0.078$). La riduzione assoluta del rischio di CPR (AAR) nei soggetti più idratati al giorno 0 rispetto ai soggetti meno idratati è risultata 13% (95%CL: -4%, 30%), a fronte di una minima differenza clinicamente importate fissata al 24%. Il corrispondente rapporto tra gli odds di CPR è risultato 0.55 (95%CL: 0.26, 1.15).

L'aggiustamento per quantità di liquidi assunti per via orale, sesso, all'età, e anamnesi per cefalea non ha modificato le conclusioni circa l'effetto dell'idratazione totale, ma ha posto in luce che i pazienti di sesso femminile (OR 2.43; 95%CL: 1.05, 5.61) e i pazienti con anamnesi positiva per cefalea hanno una maggiore probabilità di soffrire di CPR (OR 2.48; 95%CL: 1.06, 5.78).

Endpoint secondari. Le analisi degli endpoint secondari, ovverossia insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione nei giorni 1 e 2, insorgenza di CPR al giorno 1 in funzione dell'idratazione nei giorni 0 e 1, insorgenza di CPR al giorno 0 in funzione dell'idratazione al giorno 0, e intensità di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 0, hanno confermato quanto osservato valutando l'endpoint principale.

Non si è rilevata l'esistenza di associazione tra idratazione e insorgenza di CPR, mentre si è osservato che, rispetto ai pazienti con anamnesi negativa per cefalea, quelli con anamnesi positiva hanno una probabilità dalle due alle tre volte maggiore di avere CPR nei tre giorni di osservazione, e che, rispetto ai pazienti di sesso maschile, i pazienti di sesso femminile presentano un rischio doppio di sviluppare CPR in seconda giornata. L'intensità di CPR non è risultata significativamente diversa tra pazienti più e meno idratati.

Conclusioni

In accordo con la letteratura, lo studio non ha dimostrato l'associazione tra idratazione supplementare e insorgenza di CPR, ma ha confermato che pazienti di sesso femminile e con anamnesi positiva di cefalea sono maggiormente a rischio di manifestare CPR. L'efficacia dell'idratazione supplementare nella prevenzione della CPR è stata messa in discussione già negli anni '80, poiché gli studi effettuati non hanno potuto dimostrarne l'effetto preventivo. Inoltre non vi sono basi fisiologiche per sostenere che aumentare l'introito di liquidi protegga dall'insorgenza di CPR. Nonostante ciò, l'idratazione supplementare è ancora considerata un metodo di prevenzione e trattamento della CPR. Anche nel caso in cui si dimostrasse che l'idratazione diminuisce il rischio di CPR, sarebbe sufficiente far assumere al paziente la quantità di liquidi necessaria per via orale, evitando pratiche mediche invasive e non appropriate che comportano rischi per i pazienti, con conseguente riduzione della durata della degenza e dei costi a essa associati.

**SUPPLEMENTARY FLUIDS FOR PREVENTING HEADACHE AFTER LUMBAR
PUNCTURE: A COHORT STUDY.**

Dissertation by: Elisabetta MARZO

Coordinator: Chiar.mo Prof. Carlo LA VECCHIA

Tutor: Chiar.mo Prof. Silvano MILANI

Background and aim of the study

Lumbar puncture is performed to sample cerebrospinal fluid (CSF) from the subarachnoid space in order to diagnose neurological disease through laboratory analysis. Post-dural puncture headache (PDPH) is one of the most common complications of diagnostic lumbar puncture. PDPH is defined as a postural headache, the pain is usually severe, and its quality may be throbbing and continuous. PDPH may develop from hours to one day following dural puncture, may last from three to seven days, and features associated with migraine, such as nausea, photophobia, and phonophobia may occur. According to literature, the incidence of PDPH is 36%, and female sex and previous history of headache are risk factors.

PDPH forces patients to bedrest, causes problems in the execution of their activities of daily living, prolongs the time of admission and requires new admission to solve the problem. Administration of supplementary fluids is one of the most common interventions used to prevent PDHP, even if there is no evidence of its effectiveness. Administration of intravenous fluids increases the risk of infections, admission length and costs.

The aim of this cohort study is to investigate the possible effects on the onset and the intensity of PDHP exerted by supplementary fluids administration and by risk factors suggested in literature.

Participants and methods

The target population consists of all adult patients admitted to the Neurology Unit of IRCCS San Raffaele Hospital in Milan and submitted to diagnostic lumbar puncture. Data were collected between 2013 and 2015, from March to October for organisational reasons. Planned sample size was at least of 100 patients. Exclusion criteria were the presence of alteration in the state of consciousness and cognitive impairment.

Data were collected from the medical records and from a hydration diary filled in by patients for three days, starting from the day of lumbar puncture. The primary endpoint was the presence of PDPH on day 2. The association between this endpoint and hydration on day 0 (below or above the median of the distribution of total fluids intake) has been tested with the Fisher's exact test. The role of sex, age, previous history of headache and oral hydration in the onset of PDPH has been tested with general linear models, assuming, in accordance with the endpoint, binomial or Gaussian distribution for the random term of the model. The study was approved by the Ethics Committee of the hospital and signed informed consent was obtained.

Results and discussion

139 patients were enrolled: 76 women aged from 18 to 77 years, and 63 men aged from 18 to 73 years; 29 women and 15 men had previous history of headache. Data analysis was carried out on 132 patients, since 6 were discharged on day 1 and in one case data collection was incomplete.

On day 0, patients had an average fluids intake of 2 liters, half orally and half intravenously. In the following days total hydration decreased linearly. During the three days nausea occurred together with PDPH in 6 patients out of 26, and the intensity of headache increased slightly from day 0 to day 2.

Primary endpoint. On day 2, PDPH occurred in 25 out of the 62 patients with fluids intake on day 0 below the median (2 L), and in 19 out of the 70 patients with higher fluids intake (Fisher's exact test: $p=0.078$). Absolute risk reduction of PDPH between more and less hydrated patients on day 0 was 13% (95%CL: -4%, 30%). In the protocol, the minimum clinically important difference (MCID) had been declared 24%. In terms of Odds Ratio, this reduction corresponds to 0.55 (95%CL: 0.26, 1.15). The adjustment for covariates such as oral fluids intake, sex, age and previous history of headache did not change the conclusions about the effect of total fluids intake, but brought out higher likelihood of occurrence of PDPH in women (OR 2.43; 95%CL: 1.05, 5.61) and in patients with previous history of headache (OR 2.48; 95%CL: 1.06, 5.78).

Secondary endpoints. The analysis of secondary endpoints (effects exerted on PDPH onset on day 2 by fluids intake on days 1 and 2, on PDPH onset on day 1 by fluids intake on days 0 and 1, on PDPH onset on day 0 by fluids intake on day 0, and on PDPH intensity on day 2 by fluids intake on day 0) confirmed the conclusions based on the evaluation of the primary endpoint. To sum up, no association emerged between hydration and PDPH onset, patients with previous history of headache were from two to three times more likely to suffer from PDPH during the three days after lumbar puncture. Women showed a double risk to develop

PDPH on day 2. PDPH intensity was not significantly different between more and less hydrated patients.

Conclusions

In agreement with literature, also this study did not prove any association between supplementary fluids intake and PDPH onset, but confirmed that women and patients with previous history of headache have a higher risk of PDPH. Actually, the effectiveness of supplementary hydration in prevention of PDPH has been questioned since the '80s, because of the lack of evidence of possible preventive effects of this intervention. In addition, there is no physiological basis suitable for supporting the protective role of hydration on PDPH. Nonetheless, supplementary fluids intake is still considered a method of prevention and treatment of PDPH. Should the preventing effect of hydration be proved, it could be sufficient to promote oral fluids intake, avoiding invasive and inappropriate medical interventions that expose patients to unnecessary risks, thereby reducing time of admission and related costs.

Indice

Introduzione.....	9
1. La prevenzione della CPR: revisione della letteratura	11
1.1. Fisiopatologia della CPR	12
1.2. Gli interventi assistenziali per prevenire la CPR: il ruolo dell'idratazione.....	16
2. Pazienti e metodi	23
2.1. Obiettivi	23
2.2. Dimensione dello studio	23
2.3. Disegno dello studio	23
2.4. Criteri di inclusione e di esclusione.....	23
2.5. Modalità di raccolta dati	24
2.6. Analisi dei dati	25
2.7. Aspetti etici	26
3. Risultati	27
3.1. Pazienti arruolati.....	27
3.2. Descrizione della casistica al giorno 0.....	28
3.3. Andamento dell'idratazione dal giorno 0 al giorno 2	30
3.4. Andamento di CPR e nausea dal giorno 0 al giorno 2.....	31
3.5. Endpoint primario: insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 0	34
3.6. Endpoint secondari.....	36
3.6.1. Insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 1 e al giorno 2.....	36
3.6.2. Insorgenza di CPR al giorno 1 in funzione dell'idratazione al giorno 0 e al giorno 1.....	38
3.6.3. Insorgenza di CPR al giorno 0 in funzione dell'idratazione al giorno 0	40
3.6.4. Intensità NRS al giorno 2 in funzione dell'idratazione giorno 0.....	41
4. Discussione	42
Conclusioni.....	49
Bibliografia.....	51
Appendici.....	54
Appendice 1 - Strumento di rilevazione dei dati.....	54
Appendice 2 – Lettera di presentazione e consenso informato	57

Introduzione

La puntura lombare è una procedura invasiva che può essere utilizzata a scopo diagnostico o terapeutico. La rachicentesi eseguita a scopo diagnostico consiste nel prelievo del liquido cefalorachidiano dallo spazio subaracnoideo per accertare la presenza di numerose patologie neurologiche come la Sclerosi Multipla, la sindrome di *Guillain-Barrè*, le patologie infettive del sistema nervoso centrale e le emorragie sub-aracnoidee. La complicanza maggiormente osservata in seguito alla procedura è la cefalea post rachicentesi (CPR) definita come una cefalea posturale la cui intensità peggiora entro 15 minuti dall'assunzione, da parte del paziente, della posizione eretta o seduta e che si allevia entro 15 minuti dall'assunzione della posizione clinostatica. La CPR è caratterizzata da un dolore pulsante, continuo, d'intensità spesso severa, localizzato a livello frontale o occipitale con irradiazione cervicale e può essere accompagnata da sintomi quali fotofobia, fonofobia e nausea. La CPR può insorgere da poche ore cinque giorni dopo la rachicentesi e durare da tre a sette giorni, può essere invalidante e costringere il paziente a letto, può causare difficoltà nello svolgimento delle normali attività di vita quotidiana, aumento della durata della degenza e riammissioni ospedaliere. La letteratura riporta che l'incidenza di CPR in seguito a rachicentesi a scopo diagnostico è del 36% e che il sesso femminile e l'anamnesi positiva per cefalea costituiscono i principali fattori di rischio per lo sviluppo della complicanza.

Molte pubblicazioni riguardano il trattamento della CPR, ma esistono pochi lavori incentrati sulla prevenzione della stessa: dal punto di vista assistenziale gli interventi preventivi maggiormente discussi sono l'idratazione supplementare e il mantenimento del riposo a letto. È dimostrato che l'incidenza di CPR è maggiore in pazienti che mantengono il riposo a letto dopo la rachicentesi rispetto a quelli liberi di mobilizzarsi subito dopo la procedura, ma non vi sono evidenze sufficienti che provino il ruolo preventivo dell'idratazione supplementare somministrata in seguito a puntura lombare. In letteratura esistono solo due studi, risalenti agli anni '80, che indagano l'effetto dell'idratazione sull'insorgenza di CPR, e una revisione sistematica che include gli stessi, i cui risultati non evidenziano una diminuzione del rischio di CPR in pazienti maggiormente idratati. Tuttavia è documentato come, nonostante la mancanza di evidenze, in molti ospedali l'idratazione supplementare sia un intervento applicato per la prevenzione della CPR.

Il presente lavoro ha come obiettivo indagare la relazione esistente tra insorgenza di CPR e idratazione supplementare utilizzata come intervento preventivo nei pazienti sottoposti a rachicentesi a scopo diagnostico, per verificare se a un supplemento di liquidi corrisponda una riduzione dell'insorgenza di CPR.

Il razionale dello studio nasce dalla necessità di individuare metodi efficaci per prevenire l'insorgenza di CPR al fine di migliorare la qualità di vita del paziente nel decorso post rachicentesi e, allo stesso tempo, evitare che i pazienti, siano sottoposti a manovre superflue e invasive come il posizionamento di accessi venosi periferici e l'infusione per via endovenosa di liquidi che potrebbero essere assunti per via orale. La somministrazione di terapia infusionale, infatti, provoca nel paziente un aumento del rischio di infezioni, l'impossibilità di mobilizzarsi liberamente durante le infusioni, un aumento della durata della degenza e un conseguente aumento dei costi legati al ricovero.

1. La prevenzione della CPR: revisione della letteratura

La rachicentesi, o puntura lombare, è una procedura invasiva che può avere scopi diagnostici o terapeutici, tra cui l'analgesia. Tale manovra consiste nel prelievo di liquido cefalorachidiano, seguito, a volte, dalla somministrazione all'interno della cavità spinale di agenti terapeutici, tramite l'inserimento in condizioni di sterilità di un ago nello spazio sub-aracnoideo a livello delle vertebre L3-L4 o L4-L5 (Figura 1). La puntura lombare a scopo diagnostico, in abito neurologico, è utilizzata per la diagnosi di alcune patologie, come la Sclerosi Multipla, la sindrome di *Guillain-Barrè*, le patologie infettive del sistema nervoso centrale e le emorragie sub-aracnoidee (Farley & McLafferty, 2008).

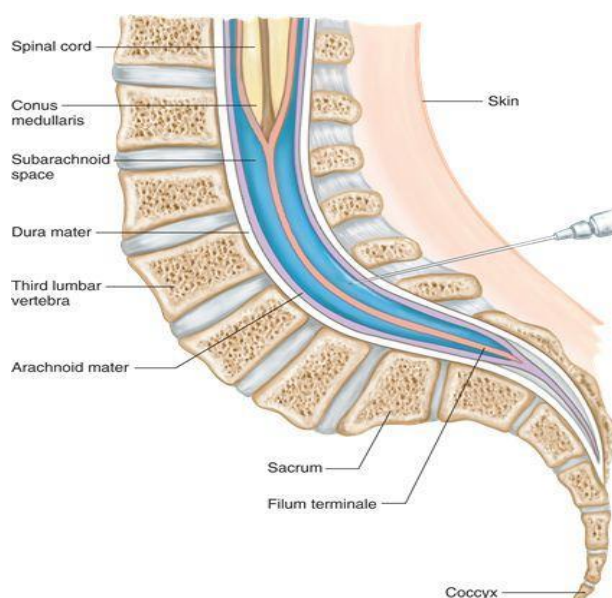


Figura 1: Puntura lombare.

La rachicentesi è una tecnica non esente da complicanze di diversa entità, dalle più gravi, come le meningiti, gli ematomi sub-durali, gli ascessi spinali e l'erniazione delle tonsille cerebellari, a quelle più lievi e più frequenti, che includono cefalea, nausea, diplopia, vertigini, lombalgia e cervicalgia (Sudlow & Warlow, 2002). La CPR è la complicanza maggiormente osservata nei pazienti sottoposti a puntura lombare a scopo diagnostico e terapeutico (Bezov, et al., 2010).

1.1. Fisiopatologia della CPR

La CPR è definita come una cefalea posturale che compare in seguito all'esecuzione della puntura lombare effettuata a scopo diagnostico e terapeutico, la cui intensità peggiora entro 15 minuti dall'assunzione, da parte del paziente, della posizione eretta o seduta e che si allevia entro 15 minuti dall'assunzione della posizione clinostatica.

La CPR può insorgere da poche ore a cinque giorni dopo la rachicentesi e durare da tre a sette giorni, costringendo il paziente a letto; il 90% delle CPR insorge entro tre giorni dalla procedura e il 66% compare entro 48 ore. Raramente compare tra i cinque e i quattordici giorni successivi alla manovra (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Lavi, et al., 2010; Bezov, et al., 2010).

La Tabella 1 presenta i criteri diagnostici *dell'International Classification of Headache Disorders Diagnostic Criteria for Post-Dural Puncture Headache* (IHS 2004):

The International Classification of Headache Disorders Diagnostic Criteria for Post-Dural Puncture Headache

- (A) Headache that worsens within 15 minutes after sitting or standing and improves within 15 minutes after lying, with at least one of the following and fulfilling criteria C and D
 - Neck stiffness
 - Tinnitus
 - Hypacusia
 - Photophobia
 - Nausea
 - (B) Dural puncture has been performed
 - (C) Headache develops within five days of dural puncture
 - (D) Headache resolves either
 - 1. Spontaneously within one week
 - 2. Within 48 hours after effective treatment of the spinal fluid leak (usually by epidural blood patch)
-

Tabella 1: Criteri diagnostici della CPR secondo *The International Classification of Headache Disorders Diagnostic Criteria for Post-Dural Puncture Headache*.

Il dolore, urente, continuo, pulsante e d'intensità frequentemente severa, è localizzato prevalentemente in sede occipitale o frontale. La sensazione dolorifica può irradiarsi a livello cervicale ed essere accompagnata da sintomi associati, quali rigidità nucale, acufeni, fotofobia, fonofobia e nausea. La cefalea può essere intensificata dal movimento e dall'attività fisica, come anche dalla manovra di Valsalva, dalla tosse e dagli starnuti (Dieterich & Brandt, 1988; Alstadhaug, et al., 2012; Lavi, et al., 2010; Bezov, et al., 2010).

Oedit et al. (2005) classificano la cefalea in quattro stadi a seconda della gravità del dolore avvertito:

1 - Cefalea non presente.

2 - Cefalea mite: ostacola lievemente le attività di vita quotidiana. Il paziente non è costretto a letto e non si evidenziano sintomi associati.

3 - Cefalea moderata: costringe il paziente all'allettamento, almeno per una parte della giornata, e i sintomi associati possono non essere sempre presenti.

4 - Cefalea severa: obbliga il paziente a letto per l'intero periodo di malattia con presenza di sintomatologia clinica di accompagnamento.

Nonostante la CPR non sia una condizione che metta a repentaglio la vita del paziente, essa provoca molto spesso una serie di restrizioni dell'attività fisica, tanto da allungare i tempi di degenza e confinare il paziente a letto per giorni (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Angle, et al., 2005).

Quando la cefalea è severa o prolungata, può diventare invalidante: tra i pazienti con diagnosi di CPR il 39% va incontro all'incapacità, per almeno una settimana, di svolgere le normali attività di vita quotidiana e, in alcuni casi, è necessario ricorrere a un nuovo ricovero (Bezov, et al., 2010). L'incidenza di cefalea varia a seconda delle diverse procedure: in seguito a rachicentesi diagnostica si può verificare nel 36% dei casi; dopo anestesia spinale nel 10% dei casi; durante l'analgesia epidurale in fase di travaglio nell'81% dei casi (per puntura accidentale della dura madre); dopo anestesia epidurale in parto cesareo può verificarsi con frequenza variabile dal 0,04% al 6% dei casi (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016).

Diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di alcuni fattori di rischio, categorizzabili in modificabili e non modificabili, riportati nella Tabella 2:

FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI	FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI
Misura e tipo di ago Tecnica di puntura Esperienza dell'operatore	Età Sesso femminile <i>Body Mass Index</i> (BMI) basso Cefalea pregressa (anche CPR) Livelli bassi di sostanza P nel liquor

Tabella 2: Fattori di rischio per cefalea post rachicentesi (CPR).

Gli studi effettuati riportano un'incidenza di CPR inferiore nei soggetti con età minore di 13 anni (tra il 2% e il 15%) che raddoppia nella fascia di età tra i 20 e i 40 anni e diminuisce nei soggetti con età maggiore di 60 anni, fino al 4%. I meccanismi alla base delle differenze età-correlate nella distribuzione di frequenza della CPR riguardano diversi fattori tra cui: diversità nella percezione del dolore, fattori psicosociali (ad esempio, è probabile che le donne riportino il dolore più degli uomini), differenze nell'assetto ormonale (estrogeni in età fertile) che influenzano la reattività dei vasi sanguigni e la loro vasodilatazione, diversità nell'elasticità delle pareti della dura madre e possibili differenze morfologiche del cranio legate al sesso (Bezov, et al., 2010; Lavi, et al., 2010).

I soggetti di sesso femminile presentano un rischio due volte maggiore di sviluppare CPR (Bezov, et al., 2010); pazienti con anamnesi positiva per emicrania o che hanno già avuto precedenti episodi di CPR hanno un rischio tre volte superiore di sviluppare nuovamente la sintomatologia (Bezov, et al., 2010). Alstadhaug et al (2012) riportano i risultati di uno studio secondo il quale bassi valori di *body mass index* (BMI) costituirebbero un fattore di rischio per lo sviluppo di CPR; tuttavia gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi confermativi (Alstadhaug, et al., 2012; Lavi, et al., 2010; Bezov, et al., 2010).

Tra i fattori di rischio modificabili, invece, le caratteristiche dell'ago utilizzato assumono un ruolo fondamentale. Un ago con grosso calibro provoca un foro nella dura madre che si rimargina con maggiore difficoltà e causa la fuoriuscita del liquor. Per l'anestesia spinale il calibro raccomandato è di 25-27 *gauge*; per la rachicentesi, invece, è necessario utilizzare un ago di almeno 22 *gauge* per permettere la

fuoriuscita del liquor in un tempo ragionevole e avere la possibilità di misurarne la pressione (Bezov, et al., 2010).

Un altro fattore rilevante è il tipo di ago utilizzato: il *gold standard* è rappresentato dall'ago atraumatico, a punta conica, del tipo Sprotte o Whitacre, da preferire al classico Quincke che provoca uno strappo nelle fibre della dura madre (Figura 2). Altri fattori di rischio per lo sviluppo della CPR sono l'orientamento dell'ago in fase di puntura e l'esperienza dell'operatore che esegue la manovra (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Alstadhaug, et al., 2012; Lavi, et al., 2010; Bezov, et al., 2010; Armon & Evans, 2005; Oedit, et al., 2005).

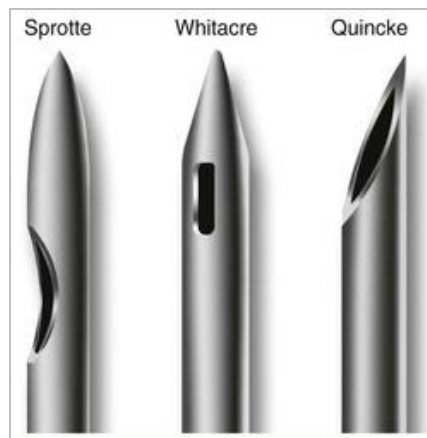


Figura 2: Aghi utilizzati per rachicentesi.

Ad oggi permangono ancora dubbi circa l'effettiva fisiopatologia della CPR, sebbene siano state formulate diverse ipotesi. La produzione di liquor in una giornata è di circa 450-500 ml, mentre il normale volume di liquido cefalorachidiano presente nello spazio subaracnoideo è di circa 150 ml: questo significa che il corpo genera l'intero volume di liquor necessario tre volte in una giornata. È noto che la puntura della dura madre determina la fuoriuscita del liquor dal foro provocato, in modo continuativo fino alla sua rimarginazione, causando una diminuzione del volume e della pressione del liquido cefalorachidiano e un'irritazione delle strutture suscettibili al dolore (meningi, vasi sanguigni e nervi); questo meccanismo potrebbe provocare la cefalea (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Alstadhaug, et al., 2012; Bezov, et al., 2010; Lavi, et al., 2010; Dieterich & Brandt, 1988).

Un'altra spiegazione si basa sulla teoria di *Monro-Kellie* che afferma che la scatola cranica è incompressibile e il volume all'interno del cranio è fisso e determinato dai

suoi componenti (sangue, liquor e tessuto cerebrale), tale equilibrio deve rimanere rigorosamente costante. La teoria spiegherebbe una possibile vasodilatazione cerebrale per permettere un maggior afflusso sanguigno e compensare l'ipotensione endocranica causata dalla perdita del volume di liquor, con conseguente comparsa di cefalea (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Alstadhaug, et al., 2012; Bezov, et al., 2010; Lavi, et al., 2010).

Una terza spiegazione riguarda il ruolo di un neuropeptide associato all'infiammazione neurogena, chiamato *sostanza P*, e la regolazione del suo recettore, *neurochinina 1*: sembrerebbe che i soggetti con un basso livello di *sostanza P* abbiano un rischio tre volte maggiore di sviluppare CPR (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Alstadhaug, et al., 2012; Bezov, et al., 2010).

1.2. Gli interventi assistenziali per prevenire la CPR: il ruolo dell'idratazione

In seguito alla comparsa di CPR i trattamenti utilizzati per la risoluzione della stessa prevedono il riposo a letto e la somministrazione di analgesici, anche a base di caffeina. Se la cefalea si prolunga oltre le 72 ore, è necessario agire in modo più specifico, ad esempio con trattamenti peculiari come *l'epidural blood patch (EBP)*. L'EBP consiste nell'iniezione di 10-20 ml di sangue autologo nello spazio epidurale, intorno al sito d'inserzione dell'ago spinale e nello spazio extradurale, per creare una compressione che vada a occludere il foro creato, impedisca la continua fuoriuscita di liquor e favorisca la risoluzione della cefalea. Il tasso di successo dell'EBP varia tra il 70% e il 90% (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Basurto, et al., 2011; Bezov, et al., 2010; Oedit, et al., 2005).

Poiché la CPR rappresenta un effetto collaterale comune, oltre al trattamento di questa patologia è altresì importante prevenirla l'insorgenza. Dal punto di vista assistenziale gli interventi di prevenzione maggiormente discussi sono l'idratazione supplementare e il mantenimento del riposo a letto.

L'idratazione supplementare consiste nella somministrazione di liquidi, nelle giornate successive alla rachicentesi, per via endovenosa (prevalentemente soluzione fisiologica allo 0,9%, elettrolitica reidratante o glucosata al 5%) o per via orale,

stimolando il paziente a idratarsi autonomamente. L'idratazione giornaliera suggerita o somministrata, per via orale ed endovenosa, può variare da 500 a 2500 ml/die; non esistono al momento indicazioni specifiche rispetto alla quantità di liquidi da assumere e alla durata del trattamento (Vanzetta & Mezzoon, 2005).

Il primo a raccomandare il riposo a letto per 24 ore dopo la rachicentesi fu Sicard nel 1902; in seguito, diversi autori hanno studiato il mantenimento del riposo a letto dopo la rachicentesi, con indicazioni non univoche rispetto alla durata dello stesso (alcuni lo raccomandano per 4 ore, altri per 24 ore o più). Nel corso degli anni sono state formulate ipotesi anche sull'assunzione della postura prona o l'utilizzo o meno del cuscino, per prevenire la comparsa della CPR.

Il meccanismo d'azione del riposo a letto nella prevenzione della cefalea sembra essere legato alla carenza di liquor, elemento fondamentale nello sviluppo della CPR; infatti, si è pensato che la postura, supina o prona, abbia un ruolo nella riduzione della pressione idrostatica e, di conseguenza, nella riduzione della stessa nello spazio subaracnoideo, facilitando la chiusura del foro nella dura madre e fermando la fuoriuscita di liquor.

La revisione sistematica di Arevalo-Rodriguez et al. (2016) si pone come obiettivo valutare se il riposo a letto e l'idratazione supplementare prevengano l'insorgenza di CPR in soggetti sottoposti a puntura lombare a scopo diagnostico o terapeutico. L'outcome primario dello studio è la presenza di CPR, definita come qualsiasi cefalea che insorge entro cinque giorni dalla puntura lombare (IHS 2004; IHS 2013), gli outcome secondari sono la cefalea severa post rachicentesi (valutata secondo la definizione di cefalea severa di ogni singolo studio) e la cefalea in generale (cioè tutte quelle cefalee conseguenti alla puntura lombare, che non presentano i segni e i sintomi clinici di accompagnamento tipici della CPR).

Lo studio include:

- 18 trial, per un totale di 2477 partecipanti, per valutare l'insorgenza di CPR comparando il riposo a letto vs la mobilitazione precoce, l'utilizzo vs il non utilizzo del cuscino, la posizione prona vs la posizione supina;
- 2 trial, per un totale di 200 partecipanti, per indagare l'effetto della somministrazione di fluidi supplementari nella prevenzione della CPR.

In riferimento al mantenimento del riposo a letto, gli autori hanno dimostrato che il

gruppo di pazienti immobilizzati ha riportato un'incidenza maggiore di CPR rispetto al gruppo che poteva mobilizzarsi immediatamente (26.4% vs 20.5%) e che l'uso o meno del cuscino nei pazienti che rimangono a letto e il mantenimento della posizione, prona o supina, non cambiano l'incidenza di cefalea (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Tejavaniya, et al., 2006; Handler, et al., 1982).

Il lavoro dimostra, dunque, che il riposo a letto non previene la CPR e che questo intervento, non essendo necessario, non dovrebbe essere applicato per evitare le complicanze tipiche dell'allettamento, come stasi venosa e *discomfort*. Inoltre, mantenere il riposo a letto può addirittura aumentare il rischio di cefalea e lombalgia, in particolare nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale e a mielografia (esame radiologico che prevede l'introduzione di un mezzo di contrasto nello spazio subaracnoideo per diagnosticare patologie a carico del midollo spinale). I risultati sono basati su un'evidenza definita moderata ("ulteriori studi potrebbero modificare la stima dell'effetto e dell'intervallo di confidenza della stima stessa"), poiché potrebbero esserci dei bias riguardanti l'*allocation concealment* e la cecità nella valutazione degli outcome (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Mansutti, et al., 2015; Waise & Gannon, 2013; Vanzetta & Mezon, 2005; Ebinger, et al., 2004; Thoennissen, et al., 2001).

Anche l'American Academy of Neurology (Armon & Evans, 2005), stilando le linee guida per la rachicentesi e la mielografia, afferma che il riposo a letto non riduce l'insorgenza di cefalea e che la CPR, associata a nausea, risulta più frequente nei pazienti che mantengono il riposo a letto rispetto a quelli liberi di mobilizzarsi. Nonostante i risultati degli studi non ne diano indicazione, il riposo a letto è, tuttora, largamente prescritto senza una motivazione scientifica (Zhang, et al., 2014; Vanzetta & Mezon, 2005).

Il paziente, in seguito a puntura lombare, dovrebbe dunque essere libero di muoversi e deambulare (compatibilmente con la sua funzionalità motoria e situazione clinica), mantenendo il riposo a letto solo nel caso in cui insorga la CPR, poiché la posizione clinostatica favorisce la riduzione della sintomatologia dolorosa (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Afshinmajd, et al., 2014; Alstadhaug, et al., 2012; Jacobus, 2012; Lavi, et al., 2010; Teece & Crawford, 2002; Lin & Geiderman, 2002; Spriggs, et al., 1992; Cook, et al., 1989; Hilton-Jones, et al., 1982).

Nella revisione sistematica di Arevalo-Rodriguez et al. (2016), per indagare l'effetto della somministrazione di fluidi supplementari nella prevenzione della CPR, sono

stati inclusi due trial, per un totale di 200 partecipanti. Per quanto riguarda l'outcome primario (presenza di CPR) sono stati considerati esclusivamente i 100 pazienti inclusi nello studio di Dieterich & Brandt (1988). I risultati riportano un'incidenza di CPR del 36% e nessuna differenza tra pazienti sottoposti e non sottoposti a idratazione supplementare (RR= 1; 95% CI: 0.59-1.69). Considerando l'outcome secondario "cefalea severa post rachicentesi", dallo stesso studio (Dieterich & Brandt, 1988) emerge che l'incidenza di cefalea severa post rachicentesi è del 15% e che non vi sono differenze tra i pazienti più idratati e quelli meno idratati (RR= 0.67; 95% CI: 0.26-1.73). Per l'analisi dell'outcome secondario "cefalea in generale" sono stati inclusi i due studi di Eldevik et al., (1978) e Dieterich & Brandt (1988), per un totale di 200 pazienti riportando un'incidenza del 38,5% e nessuna differenza tra i pazienti più idratati e pazienti meno idratati (RR= 0.94; 95% CI: 0.66-1.34).

Dalla revisione sistematica descritta si evince che in letteratura esistono solamente due studi clinici randomizzati incentrati sul ruolo dell'idratazione nella prevenzione della CPR. Quello di Eldevick et al., pubblicato nel 1978, si poneva l'obiettivo di indagare le differenze in termini di effetti collaterali in pazienti sottoposti a mielografia con mezzo di contrasto (metrizamide). Tutti i soggetti reclutati, affetti da nevralgia del nervo sciatico, mantenevano il digiuno per i liquidi e i solidi nelle 10 ore prima della procedura e venivano, poi, divisi in due gruppi: il *gruppo 1* composto dai pazienti idratati con 1 litro di soluzione fisiologica al 0,9% e 1 litro di glucosata al 5% (n=49) nelle due ore prima della mielografia e il *gruppo 2* composto dai pazienti non idratati attraverso terapia infusioneale (n=51). In seguito alla procedura tutti i soggetti mantenevano il digiuno per 4 ore, dopo le quali potevano riprendere l'idratazione e l'alimentazione. La mielografia era eseguita mediante una puntura lombare con ago spinale da 22 gauge, la rimozione di 10 ml di liquor, l'iniezione di 10 ml di metrizamide, con il paziente in posizione laterale e la testa elevata di 5°. In seguito, veniva indicato di mantenere una posizione clinostatica con lo schienale alzato di 20-30° per 14 ore. L'attribuzione dei partecipanti ai due gruppi era definita randomizzata, tuttavia la procedura di randomizzazione non è stata descritta in dettaglio nell'articolo. Il ricercatore che effettuava l'intervista 24 e 48 ore dopo la mielografia raccoglieva i dati in cieco, non conoscendo l'appartenenza dei pazienti al gruppo di idratati per via endovenosa o al gruppo dei non idratati per via infusioneale. I risultati dello studio riportano quanto presentato nella Tabella 3:

	GRUPPO 1 n (%)	GRUPPO 2 n (%)	
CEFALEA SI	19 (39%)	22 (43%)	
CEFALEA NO	30 (61%)	29 (57%)	
	49	51	100

Tabella 3: Risultati Eldevik et al., 1978.

Legenda: gruppo 1, idratazione endovenosa (ev); gruppo 2, assenza di idratazione ev.

Tra i pazienti più idratati, il 39% ha manifestato CPR (13 per meno di 24 ore e 6 per più di 24 ore), mentre nel gruppo dei pazienti meno idratati, l'insorgenza di CPR è stata del 43% (della durata inferiore a 24 ore in 10 pazienti e maggiore di 24 ore per 12 pazienti). Inoltre, 9 pazienti su 51 del gruppo 1 (18%) e 11 pazienti dei 49 del gruppo 2 (22%) hanno riferito nausea. In conclusione gli autori suggeriscono di incentivare l'idratazione dopo mielografia, quando possibile per via orale, mantenendo l'infusione per via endovenosa solo in pazienti selezionati, in cui è richiesta per motivi clinici (Eldevik, et al., 1978).

Il secondo studio che indaga il ruolo dell'idratazione nella prevenzione della cefalea è stato pubblicato da Dietrich & Brandt nel 1988 ed è incentrato in modo specifico sulla CPR. L'obiettivo è valutare la relazione tra idratazione supplementare e incidenza di CPR. Il campione è costituito da 100 pazienti di età compresa tra i 17 e gli 80 anni (56% donne, 44% uomini) sottoposti a puntura lombare a scopo diagnostico; sono stati esclusi dallo studio pazienti con pressione endocranica elevata, patologie cardiologiche, limitazioni dell'idratazione, disturbi psichiatrici, alterato stato di coscienza, pazienti che non hanno bevuto la quantità di liquidi indicata, pazienti che assumevano come terapia cronica analgesici e pazienti con cefalea prima di essere sottoposti a rachicentesi. I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi formati da 50 componenti ciascuno, ma la modalità di randomizzazione non è stata descritta. Il primo gruppo doveva assumere un'idratazione orale supplementare di 1.5 L al giorno per i cinque giorni consecutivi all'esame; al secondo gruppo è stato richiesto di bere 3 L di acqua con le stesse modalità. Tutti i partecipanti si sono mobilitati liberamente in seguito alla rachicentesi e hanno compilato un diario dell'idratazione nei giorni di raccolta dati.

L'intensità della CPR è stata classificata in quattro gradi:

0 nessun sintomo

I cefalea posturale di media intensità che insorge dopo 30 minuti dalla mobilizzazione nello svolgimento delle normali ADL

II cefalea posturale severa che insorge entro 30 minuti dalla mobilizzazione nello svolgimento delle normali ADL che costringe il paziente a sdraiarsi molte volte al giorno

III cefalea posturale severa che insorge da pochi secondi a 10 minuti dopo la mobilizzazione che costringe il paziente a sdraiarsi per tutto il giorno

I risultati dello studio, presentati nella Tabella 4, hanno evidenziato che, su 100 pazienti reclutati, per ogni gruppo il 36% ha sviluppato cefalea e il 64% non ha manifestato la sintomatologia: l'insorgenza di CPR, quindi, non ha presentato variazioni in termini di frequenza in base alla quantità dei liquidi assunti per via orale.

		GRUPPO 1		GRUPPO 2	
		n (%)		n (%)	
CEFALEA NO		32 (64%)		32 (64%)	
CEFALEA SI	grado I	5	} 18 (36%)	5	} 18 (36%)
	grado II	4		7	
	grado III	9		6	
		50		50 100	

Tabella 4: Risultati Dietrich & Brandt (1988)
Legenda: gruppo 1, idratazione 1.5 lt; gruppo 2, idratazione 3 lt.

Lo studio ha concluso che non vi erano motivazioni per incrementare l'idratazione orale come prevenzione della CPR. Da una lettura critica del lavoro, si evidenziano alcuni limiti non esplicitati: non è stato specificato quale fosse l'introito basale a cui i pazienti hanno aggiunto il quantitativo di liquidi richiesto e quale fosse la quantità di liquidi assunta quotidianamente con la normale dieta. Inoltre, non vi sono informazioni relative alla cecità nella valutazione degli outcome (Dieterich & Brandt, 1988).

I dati disponibili in letteratura non supportano l'idratazione supplementare come intervento preventivo della CPR, suggerendo la necessità di uno studio sperimentale

su una casistica più ampia (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Mansutti, et al., 2015; Destrebecq, et al., 2014; Waise & Gannon, 2013; Alstadhaug, et al., 2012; Jacobus, 2012; Ahmed, et al., 2006; Lin & Geiderman, 2002; Kaukinen, et al., 1981).

Vanzetta et al. (2005) hanno documentato come, nonostante la mancanza di evidenze, nell'85% degli ospedali contattati nel loro studio, l'idratazione supplementare sia un intervento applicato per la prevenzione della CPR.

2. Pazienti e metodi

2.1. Obiettivi

L'obiettivo dello studio è verificare se a un supplemento di idratazione corrisponda una riduzione nell'insorgenza di CPR nei pazienti sottoposti a rachicentesi. Come endpoint principale si è scelta la cefalea di qualunque intensità manifestatasi al giorno 2 nei pazienti classificati in due gruppi di idratazione, cioè sopra o sotto la mediana della distribuzione del totale dei liquidi assunti al giorno 0. Tale scelta è stata dettata dal timore che la presenza di cefalea inducesse i medici a fornire un supplemento di idratazione nei giorni successivi, agendo in tal modo da confondente. L'obiettivo secondario dello studio è verificare se sesso, età, anamnesi positiva per cefalea e tipo di idratazione (per via orale o per via endovenosa) abbiano un ruolo nell'insorgenza di CPR e sulla sua intensità.

2.2. Dimensione dello studio

In fase di pianificazione si è stabilito che una dimensione dello studio di almeno 100 pazienti avrebbe consentito di porre in luce, con una potenza pari ad almeno l'80%, una riduzione dell'insorgenza di CPR al giorno 2 dal 36 al 12% tra la metà dei pazienti che hanno assunto meno liquidi e la metà dei pazienti che hanno assunto più liquidi (test esatto di Fisher, a una coda).

2.3. Disegno dello studio

Studio osservazionale di coorte.

2.4. Criteri di inclusione e di esclusione

Ci si è prefissati di arruolare tutti i pazienti ricoverati nell'Unità Operativa di Neurologia 1° Dimer dell'Ospedale IRCCS San Raffaele di Milano, sottoposti a rachicentesi a scopo diagnostico, di età pari o maggiore a 18 anni, che hanno acconsentito a partecipare allo studio. La scelta di considerare questa popolazione, escludendo i pazienti sottoposti a puntura lombare per anestesia spinale, analgesia epidurale o anestesia epidurale, è motivata dal fatto che l'idratazione supplementare

viene utilizzata a scopo preventivo esclusivamente nei pazienti neurologici che effettuano la rachicentesi a scopo diagnostico. Per motivi organizzativi la raccolta è stata limitata al periodo marzo-ottobre dei tre anni necessari ad arruolare un numero di pazienti almeno pari a quello pianificato (dal 2013 al 2015). Come soli criteri di esclusione si sono considerati la presenza di uno stato di coscienza alterato o di decadimento cognitivo, sospetto o diagnosticato.

2.5. Modalità di raccolta dati

I pazienti ricoverati presso l'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale San Raffaele, prima di eseguire la rachicentesi hanno ricevuto l'indicazione di mantenere il digiuno dalla mezzanotte del giorno precedente. La manovra, solitamente, è stata svolta entro le ore 13 e, in seguito, è stato indicato il mantenimento del riposo a letto per 2 ore senza l'utilizzo del cuscino e per altre 4 ore con cuscino in posizione clinostatica, per poi riprendere la mobilitazione solo per attività strettamente necessarie e, in ogni caso, per periodi di tempo limitati, almeno per il giorno della rachicentesi. La ripresa dell'alimentazione è avvenuta gradualmente, dapprima attraverso l'idratazione con liquidi chiari a partire dal tardo pomeriggio (dopo minimo 4 ore dalla procedura) e in seguito con una dieta libera alla sera. Tutti i pazienti sono stati idratati con 1000 ml di Soluzione Fisiologica 0,9% oppure Glucosata al 5%, nella giornata della rachicentesi e con quantità variabili nel giorno successivo alla manovra, in alcuni casi fino a due giorni dopo.

La raccolta dei dati è stata effettuata utilizzando due strumenti: la cartella clinica del paziente e un diario di idratazione (Appendice 1). Il ricercatore, responsabile della raccolta dati, ha consultato le cartelle cliniche dei partecipanti allo studio allo scopo di rilevare la diagnosi di ingresso e consultare la storia clinica del paziente. Il diario dell'idratazione, invece, è uno strumento che è stato consegnato ai soggetti inclusi nello studio il giorno della rachicentesi o il giorno prima, è stato compilato direttamente dal paziente e contiene le seguenti informazioni:

- Dati anagrafici del paziente (nome, cognome, sesso ed età);
- Dati anamnestici riguardanti la storia clinica di cefalea ("Soffre di mal di testa?", con risposta dicotomica SI - NO);
- Dati riguardanti il giorno 0, ovverosia il giorno in cui è effettuata la rachicentesi

(data e orario della rachicentesi, cosa ha bevuto e in quale quantità, se ha manifestato nausea e a che ora, se ha sofferto di cefalea, a che ora, quanto è durata e quale è stato il grado di intensità avvertito, utilizzando la scala Numering Rating Scale - NRS);

- Dati riguardanti il giorno 1 (cosa ha bevuto e in quale quantità, se ha manifestato nausea e a che ora, se ha sofferto di cefalea, a che ora, quanto è durata e quale è stato il grado di intensità avvertito, utilizzando la scala NRS);
- Dati riguardanti il giorno 2 (cosa ha bevuto e in quale quantità, se ha manifestato nausea e a che ora, se ha sofferto di cefalea, a che ora, quanto è durata e quale è stato il grado di intensità avvertito, utilizzando la scala NRS).

Il diario di idratazione utilizza un linguaggio semplice, sintetico e comprensibile; pone domande aperte (Cosa ha bevuto? Quanto? A che ora?) e domande che prevedono risposte dicotomiche (sì/no). A fine di pagina, uno spazio per le note dà la possibilità al paziente di scrivere qualsiasi cosa egli ritenga opportuno al fine di una corretta compilazione.

La rilevazione dei dati è stata effettuata solo dopo presa visione, comprensione e autorizzazione firmata dal paziente del consenso informato e della lettera di presentazione (Appendice 2), in cui è riportata una breve sintesi del progetto di studio, lo scopo del diario e la collaborazione con l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano.

2.6. Analisi dei dati

In conformità con quanto dichiarato nel protocollo dello studio, l'associazione tra livello di idratazione al giorno 0 (sopra o sotto la mediana della distribuzione del totale dei liquidi assunti) e insorgenza di CPR al giorno 2 (sì o no) è stata saggiata con il test esatto di Fisher. Il ruolo di sesso, età, anamnesi positiva per cefalea e idratazione per via orale nell'insorgenza di CPR e sulla sua intensità tra i pazienti con ridotto ed elevato livello di idratazione è stato indagato per mezzo di modelli lineari generalizzati (McCullagh & Nelder, 1989) aventi la seguente struttura:

$$E[f(\text{CPR})] = \text{totale} + \text{orale} + \text{sesso} + \text{età}(\text{sesso}) + \text{cefalea}$$

dove:

$E[f(CPR)]$ è il logit della probabilità d'insorgenza di CPR o l'intensità della CPR espressa come NRS nel giorno considerato; si è assunto che il termine casuale del modello avesse distribuzione binomiale nel primo caso e Gaussiana nel secondo caso;

totale è il livello di idratazione nel giorno considerato (classificato sopra o sotto la mediana della distribuzione dei liquidi assunti in totale in quel giorno);

orale è la quantità di liquidi assunti per via orale nel giorno considerato (classificato sopra o sotto la mediana della distribuzione dei liquidi assunti per via orale in quel giorno);

sex indica se il paziente è femmina o maschio;

età è l'età (in anni) del paziente;

cefalea indica se il paziente ha o no anamnesi positiva per cefalea

L'età è stata modellata entro sesso, perché la relazione tra insorgenza di cefalea ed età potrebbe essere differente nei due sessi.

2.7. Aspetti etici

La consegna dei questionari ai pazienti e la consultazione delle loro cartelle cliniche ha avuto inizio solo dopo l'autorizzazione da parte del Comitato Etico dell'IRCCS Ospedale San Raffaele s.r.l. È stato raccolto il consenso informato da parte di tutti i pazienti partecipanti allo studio garantendo loro l'anonimato e la confidenzialità sui dati raccolti. Le risposte recuperate dal diario sono state riportate in forma aggregata in una scheda di raccolta dati informatizzata.

3. Risultati

3.1. Pazienti arruolati

Tra i ricoverati presso l'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale San Raffaele s.r.l., sono stati reclutati 139 soggetti tra marzo 2013 e ottobre 2015: 49 nel 2013, 42 nel 2014 e 48 nel 2015. La serie di casi era composta da 76 donne di età compresa tra i 18 e i 77 anni (mediana=35) e 63 uomini di età compresa tra i 18 e i 73 anni (mediana=41). 29 donne su 76 e 15 uomini su 63 riferivano anamnesi positiva per cefalea. Le diagnosi di ingresso più comuni erano patologia infiammatoria del SNC, disturbi della vista e disturbi a livello del SNC non meglio specificati (Tabella 5).

DIAGNOSI	n.	%
Patologia infiammatoria del SNC	54	39%
Disturbi della vista	21	15%
Disturbi a livello del SNC	20	14%
Alterazione della sensibilità	12	9%
Disturbi motori	11	8%
Encefalopatia	5	4%
Vertigini	4	3%
Parkinson	3	2%
Mielite	2	1%
Polineuropatia	2	1%
Altro	5	4%
totale	139	

Tabella 5: Diagnosi di ingresso riportate nelle cartelle cliniche dei soggetti arruolati.

Poiché 6 pazienti sono stati dimessi già al giorno 1 e di un paziente mancava l'anamnesi per cefalea, è stato possibile valutare l'eventuale associazione tra idratazione e CPR solo su 132 dei 139 pazienti reclutati.

3.2. Descrizione della casistica al giorno 0

La Tabella 6 e le Figure 3, 4 e 5 riportano medie, deviazioni standard e distribuzione dei liquidi assunti il giorno della rachicentesi. Al giorno 0, i pazienti su cui è stata effettuata l'analisi hanno assunto in media circa 2 L di liquidi al giorno, metà dei quali per via orale e la restante parte per via endovenosa. La quasi totalità dei soggetti (114/132) ha ricevuto per via endovenosa 1 L di infusioni, l'assunzione per via orale variava da 0 a poco meno di 3 L e il totale dei liquidi assunti da 1 a 4 L.

LIQUIDI GIORNO 0 (L)	
VIA	MEDIA (DS)
EV	1.044 (0.198)
OS	1.002 (0.594)
TOT	2.046 (0.642)

Tabella 6: Media e DS dei liquidi in litri (L) assunti al giorno 0 per via endovenosa (EV), orale (OS) e in totale (TOT).

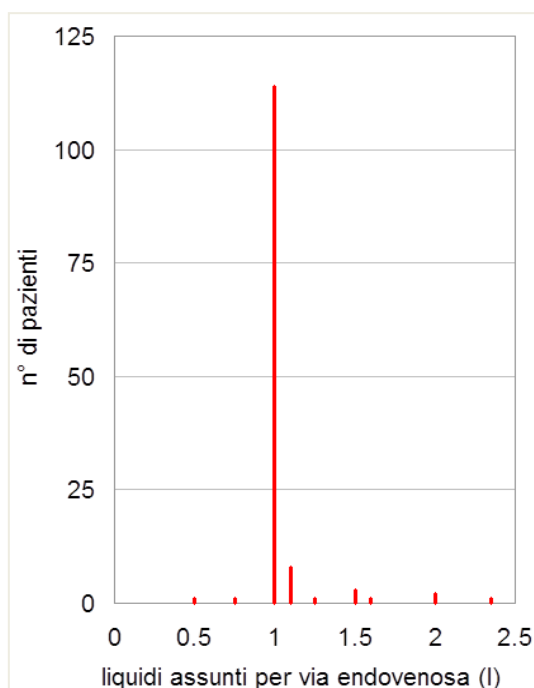


Figura 3: Distribuzione della quantità di liquidi assunti per via endovenosa al giorno 0.

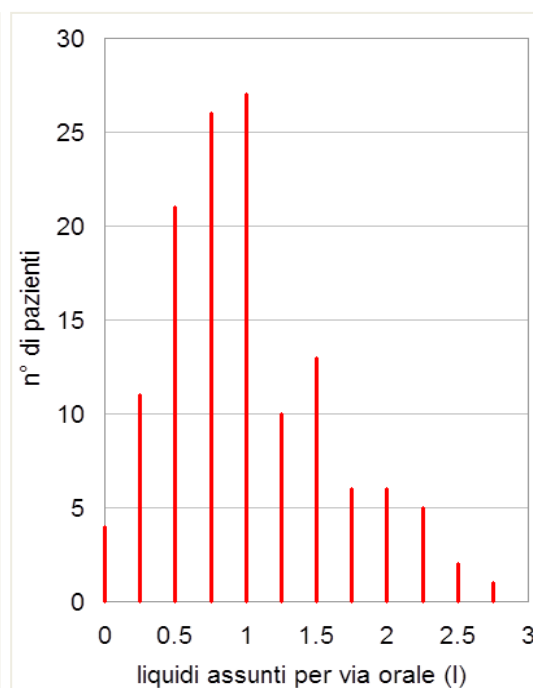


Figura 4: Distribuzione della quantità di liquidi assunti per via orale al giorno 0.

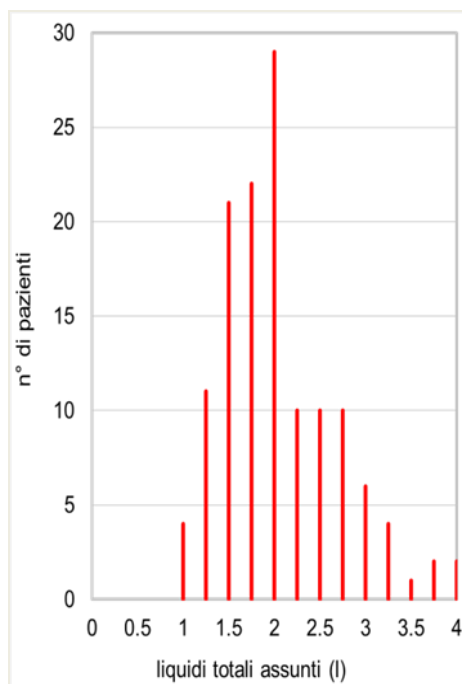


Figura 5: Distribuzione della quantità di liquidi totali assunti al giorno 0.

Nella stessa giornata 14 pazienti hanno riferito di aver provato nausea e 42 pazienti di aver sofferto di cefalea. La Figura 6 mostra la distribuzione delle intensità di cefalea riferite, con valore più frequente su scala NRS di 4 (9 soggetti) e 5 (8 soggetti).

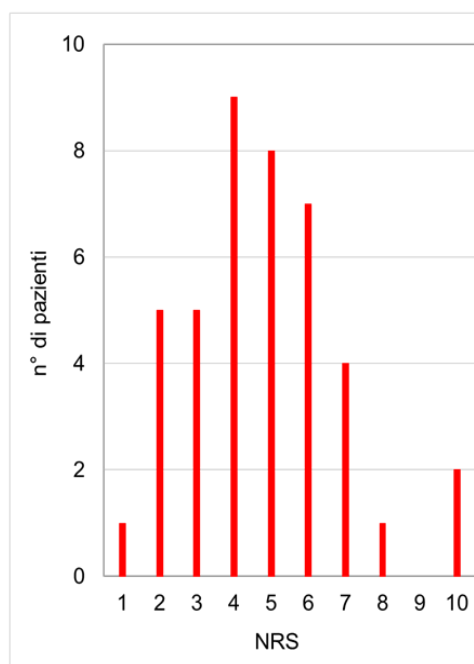


Figura 6: Distribuzione dell'intensità della CPR al giorno 0 espressa come *Numering Rating Scale (NRS)*.

3.3. Andamento dell'idratazione dal giorno 0 al giorno 2

L'andamento dell'idratazione dal giorno 0 al giorno 2 è stato analizzato con un modello lineare che includeva il giorno e il paziente come covariate.

In media, la quantità di liquidi somministrati per via endovenosa decresceva dal giorno 0 al giorno 2 di 0.86 L (Figura 7). Per contro, la quantità assunta per via orale aumentava al giorno 1 di 0.5 L per diminuire di 0.2 L nella giornata successiva (Figura 8). Ne consegue che, tra il giorno 0 e il giorno 2, il totale dei liquidi assunti decresceva linearmente di 0.25 L al giorno (Figura 9). Le variazioni giornaliere nell'assunzione di liquidi singolarmente o complessivamente considerati sono tutte statisticamente significative ($p < 0.05$).

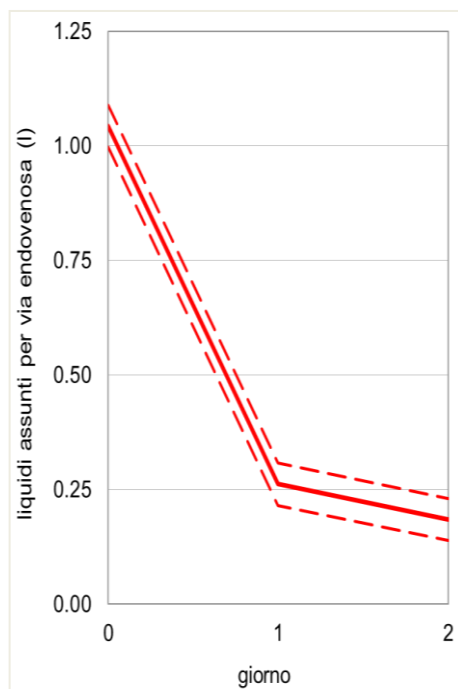


Figura 7: Andamento dell'idratazione per via endovenosa nei giorni di osservazione (media e 95%CL).

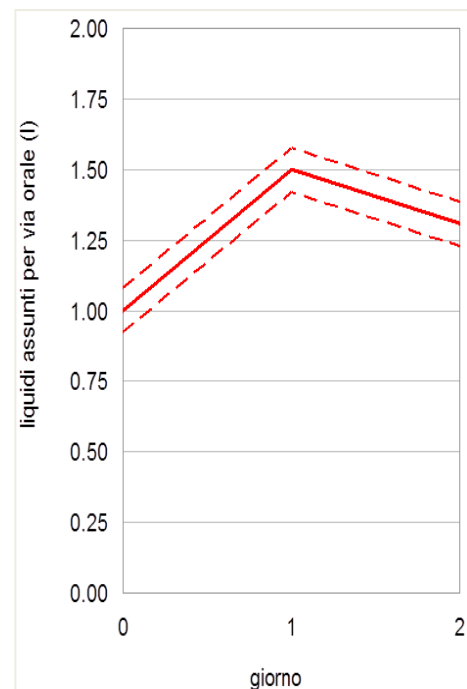


Figura 8: Andamento dell'idratazione per via orale nei giorni di osservazione (media e 95%CL).

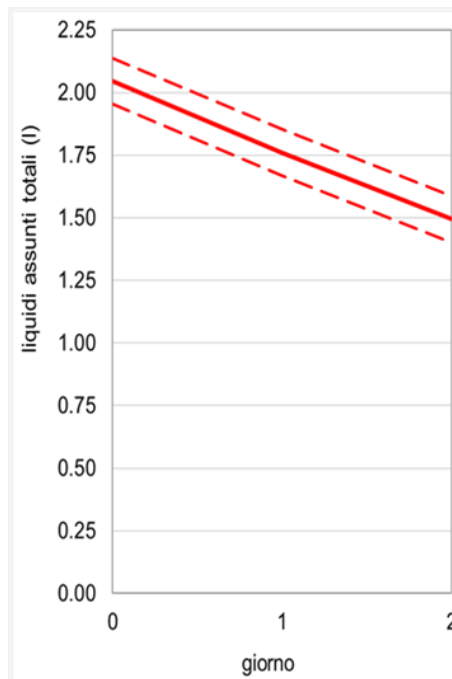


Figura 9: Andamento dell'idratazione totale nei giorni di osservazione (media e 95%CL).

3.4. Andamento di CPR e nausea dal giorno 0 al giorno 2

La percentuale di soggetti che ha presentato CPR o nausea è restata quasi costante nelle tre giornate di osservazione (Figure 10 e 11). Ciò è dovuto al fatto che dei 132 soggetti in esame 100 hanno manifestato la condizione del giorno 0 “cefalea SI o cefalea NO” anche nei due giorni successivi (Tabella 7). Analogamente, 109 soggetti hanno manifestato la condizione del giorno 0 “nausea SI o nausea NO” anche nei due giorni successivi (Tabella 8). La Tabella 9 mostra che nelle tre giornate di osservazione gli episodi di nausea si sono manifestati sia in concomitanza con CPR (6 pazienti) sia indipendentemente da CPR (20 soggetti). L'intensità della cefalea, valutata con scala NRS, è aumentata leggermente (0.71 ± 0.34 ; $p=0.0423$) nei pazienti con episodi di CPR durante i tre giorni di osservazione (Figura 12).

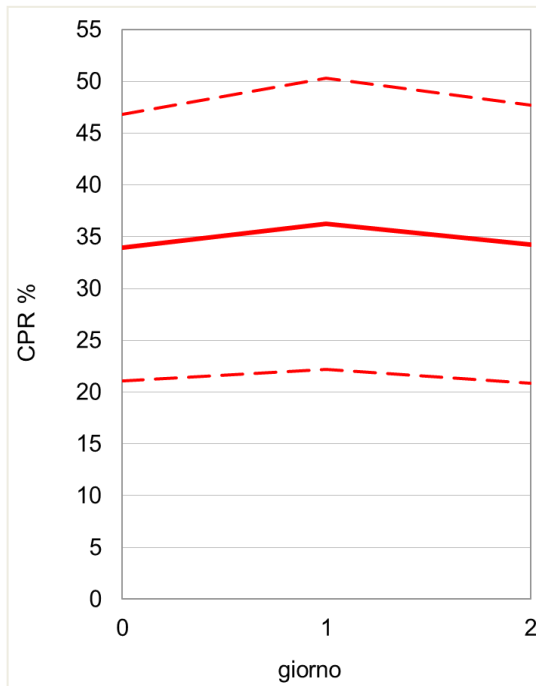


Figura 10: Andamento giornaliero della cefalea post rachicentesi (CPR) (% e 95%CL).

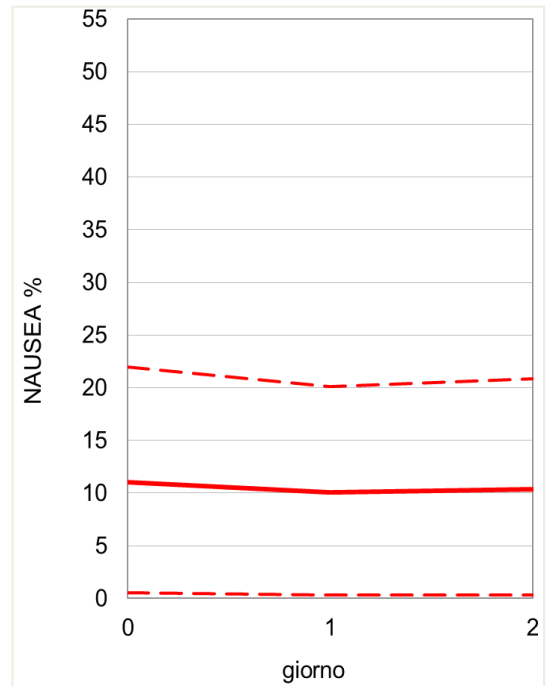


Figura 11: Andamento giornaliero della nausea (% e 95%CL).

CPR giorno 0	CPR giorno 1	CPR giorno 2	n. pazienti
NO	NO	NO	67
NO	NO	SI	5
NO	SI	NO	3
NO	SI	SI	14
SI	NO	NO	9
SI	NO	SI	2
SI	SI	NO	9
SI	SI	SI	23

Tabella 7: Profili giornalieri di cefalea post rachicentesi (CPR) rilevati nei pazienti in studio.

NAUSEA giorno 0	NAUSEA giorno 1	NAUSEA giorno 2	n. pazienti
NO	NO	NO	106
NO	NO	SI	5
NO	SI	NO	4
NO	SI	SI	3
SI	NO	NO	9
SI	NO	SI	1
SI	SI	NO	1
SI	SI	SI	3

Tabella 8: Profili giornalieri di nausea rilevati nei pazienti in studio.

CPR			NAUSEA			
giorno 0	giorno 1	giorno 2	giorno 0	giorno 1	giorno 2	n. pazienti
NO	NO	NO	NO	NO	SI	1
NO	NO	NO	SI	NO	NO	1
NO	NO	SI	NO	NO	SI	2
NO	NO	SI	NO	SI	NO	1
NO	SI	SI	NO	SI	NO	2
NO	SI	SI	NO	SI	SI	1
NO	SI	SI	SI	SI	NO	1
NO	SI	SI	SI	SI	SI	1
SI	NO	NO	SI	NO	NO	1
SI	NO	SI	NO	NO	SI	1
SI	SI	NO	SI	NO	NO	4
SI	SI	SI	NO	NO	SI	1
SI	SI	SI	NO	SI	NO	1
SI	SI	SI	NO	SI	SI	2
SI	SI	SI	SI	NO	NO	3
SI	SI	SI	SI	NO	SI	1
SI	SI	SI	SI	SI	SI	2

Tabella 9: Profili giornalieri di cefalea post rachicentesi (CPR) e nausea rilevati nei 26 pazienti in studio che avevano manifestato almeno un episodio di nausea durante i tre giorni di osservazione.

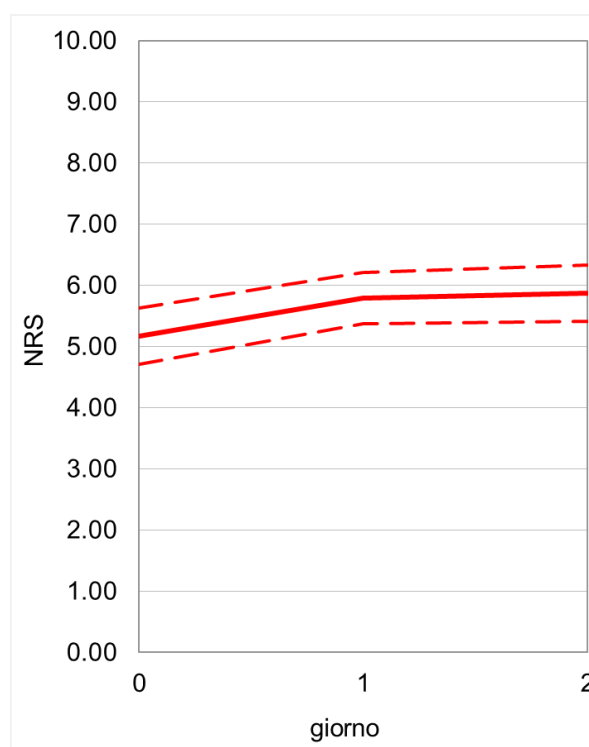


Figura 12: Andamento giornaliero dell'intensità della cefalea rilevata con *Numering Rating Scale (NRS)* nei pazienti con episodi di cefalea post rachicentesi (media e 95%CL).

3.5. Endpoint primario: insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 0

I pazienti sono stati divisi in due gruppi sulla base dell'idratazione al giorno 0: il gruppo 1 è composto dai pazienti che hanno assunto meno di 2 L di liquidi in totale (orale + endovena), il gruppo 2 è composto dai pazienti che hanno assunto un quantitativo uguale o maggiore di 2 L in totale (orale + endovena). Le medie dei liquidi assunti per via orale ed endovenosa in ciascun gruppo, sono descritte nella Tabella 10.

IDRATAZIONE GIORNO 0			
	TOT	EV	OS
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
GRUPPO 1 (<2 L)	1.54 (0.25)	1.00 (0.08)	0.54 (0.25)
GRUPPO 2 (≥2 L)	2.50 (0.53)	1.09 (0.26)	1.41 (0.50)

Tabella 10: Medie e deviazioni standard (DS) dei liquidi assunti in totale (TOT), per via endovenosa (EV) e per via orale (OS), al giorno 0, nel gruppo idratato <2 L e nel gruppo idratato ≥2 L.

Come mostra la Tabella 11, fra i 62 pazienti che al giorno 0 hanno assunto una quantità totale di liquidi inferiore alla mediana (2 L), 25 hanno manifestato CPR al giorno 2, mentre tra i 70 pazienti più idratati al giorno 0, 19 hanno manifestato CPR al giorno 2 (test esatto di Fisher: $p=0.078$). Il rapporto tra gli odds di CPR nei pazienti più idratati rispetto ai meno idratati è di 0.55 (95%CL: 0.26, 1.15).

La riduzione assoluta del rischio (ARR) di CPR nei soggetti più idratati al giorno 0 rispetto al rischio dei soggetti meno idratati è del 13% (95%CL: -4%, 30%).

L'introduzione nel modello dei termini relativi alla quantità di liquidi assunti per via orale al giorno 0, al sesso, all'età, e all'anamnesi per cefalea, non ha modificato le conclusioni circa l'effetto dell'idratazione totale (Tabella 12), ma ha posto in luce che i pazienti di sesso femminile e i pazienti con anamnesi positiva per cefalea hanno una maggiore probabilità di soffrire di CPR. Si è inoltre osservato che all'aumentare dell'età l'incidenza di CPR è diminuita in misura lievemente maggiore nelle donne che negli uomini, benché la differenza non sia risultata significativa.

	GIORNO 0	
	GR 1 (<2 L)	GR 2 (≥2 L)
CPR G2 SI n (%)	25 (40%)	19 (27%)
CPR G2 NO n (%)	37 (60%)	51 (73%)
TOT	62	70

Tabella 11: Insorgenza di cefalea post rachicentesi (CPR) al giorno 2 (G 2) in pazienti meno idratati (GR 1) e più idratati (GR 2) al giorno 0.

Idratazione totale al giorno 0			
	odds	OR	95%CL
<2 L	1.18		(0.28, 4.92)
≥2 L	0.22		(0.06, 0.80)
≥2 vs <2 L		0.19	(0.01, 2.44)
Idratazione orale al giorno 0			
	odds	OR	95%CL
<1 L	0.31		(0.09, 1.12)
≥1 L	0.83		(0.20, 3.43)
≥1 vs <1 L		2.62	(0.20, 33.68)
Sesso			
	odds	OR	95%CL
F	0.80		(0.47, 1.36)
M	0.33		(0.17, 0.64)
F vs M		2.43	(1.05, 5.61)
Età (variazione/anno)			
	odds	OR	95%CL
F	0.95		(0.91, 0.99)
M	0.98		(0.93, 1.03)
F vs M		0.97	(0.91, 1.04)
Anamnesi per cefalea			
	odds	OR	95%CL
NO	0.32		(0.19, 0.54)
SI	0.80		(0.40, 1.61)
SI vs NO		2.48	(1.06, 5.78)

Tabella 12: Odds Ratio (OR) e limiti di confidenza al 95% (95%CL) di sviluppare cefalea post rachicentesi (CPR) al giorno 2, aggiustati per idratazione totale del giorno 0, idratazione orale del giorno 0, sesso, età e anamnesi per cefalea.

3.6. Endpoint secondari

3.6.1. Insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 1 e al giorno 2

Insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 1

Tra i 66 pazienti meno idratati al giorno 1 (mediana <1.75 L), 16 hanno presentato CPR al giorno 2, mentre, tra i 66 pazienti più idratati al giorno 1, 28 hanno manifestato CPR al giorno 2 (test esatto di Fisher: $p=0.9921$, OR 2.30, 95%CL 1.09, 4.85; ARR -18%, 95%CL -35%, 0%). La stima dell'OR dopo aggiustamento per le covariate passa da 2.30 a 1.69, con limiti di confidenza che includono l'uno. Si noti, a questo proposito, che è stato possibile introdurre nel modello i termini relativi solo a tre delle quattro covariate considerate, essendo stata esclusa l'idratazione orale perché, tra i 10 pazienti con idratazione totale inferiore alla mediana e idratazione orale superiore alla mediana, solo uno aveva CPR al giorno 2.

I pazienti di sesso femminile e quelli con anamnesi positiva per cefalea hanno maggiore probabilità di manifestare CPR al giorno 2 (Tabella 13).

Idratazione totale al giorno 1			
	odds	OR	95%CL
<1.75 L	0.37		(0.20, 0.69)
≥1.75 L	0.63		(0.36, 1.11)
≥1.75 vs <1.75 L		1.69	(0.75, 3.82)
Sesso			
	odds	OR	95%CL
F	0.77		(0.46, 1.29)
M	0.31		(0.16, 0.59)
F vs M		2.50	(1.09, 5.74)
Età (variazione/anno)			
	odds	OR	95%CL
F	0.97		(0.93, 1.01)
M	0.99		(0.94, 1.04)
F vs M		0.98	(0.92, 1.04)
Anamnesi per cefalea			
	odds	OR	95%CL
NO	0.32		(0.19, 0.53)
SI	0.74		(0.38, 1.44)
SI vs NO		2.34	(1.03, 5.29)

Tabella 13: Odds Ratio (OR) e limiti di confidenza al 95% (95%CL) di sviluppare cefalea post rachicentesi (CPR) al giorno 2 aggiustati per idratazione totale del giorno 1, idratazione orale del giorno 1, sesso, età e anamnesi per cefalea.

Insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 2

Al giorno 2, 63 pazienti hanno assunto una quantità totale di liquidi inferiore alla mediana di 1.5 L, tra questi 23 hanno manifestato CPR nella stessa giornata. Il gruppo dei pazienti più idratati (mediana ≥ 1.5 L) è composto da 69 pazienti, di cui 21 hanno presentato CPR in giornata 2 (test esatto di Fisher: $p=0.2895$; OR, 0.76 95%CL 0.37, 1.57; ARR 6%, 95%CL -11%, 23%). L'introduzione nel modello dei termini relativi alle covariate considerate non ha modificato le conclusioni circa l'effetto dell'idratazione totale, ma ha confermato che i pazienti di sesso femminile e i pazienti con anamnesi positiva per cefalea hanno maggiore probabilità di soffrire di CPR al giorno 2 (Tabella 14).

Idratazione totale al giorno 2			
	odds	OR	95%CL
<1.5 L	0.42		(0.19, 0.96)
≥ 1.5 L	0.55		(0.25, 1.22)
≥ 1.5 vs <1.5 L		1.31	(0.34, 5.08)
Idratazione orale al giorno 2			
	odds	OR	95%CL
<1.2 L	0.87		(0.40, 1.88)
≥ 1.2 L	0.27		(0.12, 0.62)
≥ 1.2 vs <1.2 L		0.31	(0.08, 1.19)
Sesso			
	odds	OR	95%CL
F	0.81		(0.48, 1.38)
M	0.29		(0.15, 0.57)
F vs M		2.82	(1.21, 6.59)
Età (variazione/anno)			
	odds	OR	95%CL
F	0.96		(0.92, 1.00)
M	0.98		(0.94, 1.04)
F vs M		0.9721	(0.91, 1.04)
Anamnesi per cefalea			
	odds	OR	95%CL
NO	0.31		(0.18, 0.52)
SI	0.76		(0.39, 1.49)
SI vs NO		2.45	(1.06, 5.67)

Tabella 14: Odds Ratio (OR) e limiti di confidenza al 95% (95%CL) di sviluppare cefalea post rachicentesi (CPR) al giorno 2 aggiustati per idratazione totale del giorno 2, idratazione orale del giorno 2, sesso, età e anamnesi per cefalea.

3.6.2. Insorgenza di CPR al giorno 1 in funzione dell'idratazione al giorno 0 e al giorno 1

Insorgenza di CPR al giorno 1 in funzione dell'idratazione al giorno 0

Fra i 62 pazienti che al giorno 0 hanno assunto una quantità totale di liquidi inferiore alla mediana (2 L), 22 hanno manifestato CPR al giorno 1, mentre tra i 70 pazienti più idratati, 27 hanno manifestato CPR al giorno 1 (test esatto di Fisher: $p=0.7074$; OR 1.14, 95%CL 0.56, 2.32; ARR -3%, 95%CL -20%, 14%).

L'aggiustamento per le quattro variabili sopraelencate non ha modificato le conclusioni circa l'effetto dell'idratazione totale al giorno 0 sulla probabilità di avere CPR al giorno 1 (Tabella 15). I pazienti con anamnesi positiva per cefalea hanno presentato una probabilità di avere CPR al giorno 1 quasi quattro volte maggiore di rispetto ai pazienti con anamnesi negativa.

Idratazione totale al giorno 0			
	odds	OR	95%CL
<2 L	0.77		(0.22, 1.90)
≥2 L	0.64		(0.22, 2.70)
≥2 vs <2 L		0.83	(0.09, 7.41)
Idratazione orale al giorno 0			
	odds	OR	95%CL
<1 L	0.59		(0.20, 1.75)
≥1 L	0.83		(0.24, 2.87)
≥1 vs <1 L		1.40	(0.16, 12.35)
Sesso			
	odds	OR	95%CL
F	0.76		(0.45, 1.29)
M	0.65		(0.35, 1.19)
F vs M		1.18	(0.54, 2.58)
Età (variazione/anno)			
	odds	OR	95%CL
F	0.98		(0.94, 1.02)
M	0.98		(0.94, 1.03)
F vs M		0.99	(0.93, 1.05)
Anamnesi per cefalea			
	odds	OR	95%CL
NO	0.36		(0.22, 0.58)
SI	1.37		(0.71, 2.63)
SI vs NO		3.79	(1.69, 8.49)

Tabella 15: Odds Ratio (OR) e limiti di confidenza al 95% (95%CL) di sviluppare cefalea post rachicentesi (CPR) al giorno 1 aggiustati per idratazione totale del giorno 0, idratazione orale del giorno 0, sesso, età e anamnesi per cefalea.

Insorgenza di CPR al giorno 1 in funzione dell'idratazione al giorno 1

Fra i 66 pazienti che al giorno 1 hanno assunto una quantità totale di liquidi inferiore alla mediana (1.75 L) 20 hanno manifestato CPR nella stessa giornata, mentre tra i 66 pazienti più idratati al giorno 1, 29 hanno manifestato CPR al giorno 1 (test esatto di Fisher: $p=0.9644$; OR 1.80, 95%CL 0.88, 3.69; ARR -14%, 95%CL -31%, 4%). L'introduzione nel modello dei termini relativi alle quattro covariate considerate non ha modificato le conclusioni circa l'effetto dell'idratazione totale al giorno 1 sulla probabilità di avere CPR al giorno 1. I pazienti con anamnesi positiva per cefalea hanno manifestato insorgenza di CPR giorno 0, quasi quattro volte maggiore rispetto ai pazienti con anamnesi negativa (Tabella 16).

Idratazione totale al giorno 1			
	odds	OR	95%CL
<1.75 L	0.57		(0.28, 1.15)
≥1.75 L	0.84		(0.42, 1.68)
≥1.75 vs <1.75 L		1.47	(0.47, 4.58)
Idratazione orale al giorno 1			
	odds	OR	95%CL
<1.5 L	0.72		(0.36, 1.44)
≥1.5 L	0.67		(0.34, 1.32)
≥1.5 vs <1.5 L		0.94	(0.31, 2.86)
Sesso			
	odds	OR	95%CL
F	0.74		(0.44, 1.25)
M	0.65		(0.36, 1.18)
F vs M		1.15	(0.53, 2.51)
Età (variazione/anno)			
	odds	OR	95%CL
F	0.98		(0.94, 1.02)
M	0.99		(0.94, 1.03)
F vs M		0.99	(0.94, 1.05)
Anamnesi per cefalea			
	odds	OR	95%CL
NO	0.37		(0.23, 0.59)
SI	1.31		(0.69, 2.49)
SI vs NO		3.59	(1.62, 7.95)

Tabella 16: Odds Ratio (OR) e limiti di confidenza al 95% (95%CL) di sviluppare cefalea post rachicentesi (CPR) al giorno 1 aggiustati per idratazione totale del giorno 1, idratazione orale del giorno 1, sesso, età e anamnesi per cefalea.

3.6.3. Insorgenza di CPR al giorno 0 in funzione dell'idratazione al giorno 0

Fra i 62 pazienti che al giorno 0 hanno assunto una quantità totale di liquidi inferiore alla mediana (2 L) 20 hanno manifestato CPR nella stessa giornata, mentre tra i 70 pazienti più idratati al giorno 0, 23 hanno manifestato CPR sempre al giorno 0 (test esatto di Fisher: $p=0.6017$; OR: 1.03, 95%CL 0.50, 2.13; ARR: -1%, 95%CL -18%, 16%). L'introduzione nel modello dei termini relativi alle quattro covariate considerate non ha modificato le conclusioni circa l'effetto dell'idratazione totale al giorno 0 sulla probabilità di avere CPR al giorno 0. I pazienti con anamnesi positiva per cefalea hanno manifestato insorgenza di CPR giorno 0, quattro volte maggiore rispetto ai pazienti con anamnesi negativa (Tabella 17).

Idratazione totale al giorno 0			
	odds	OR	95%CL
<2 L	0.49		(0.13, 1.82)
≥2 L	0.58		(0.18, 1.83)
≥2 vs <2 L		1.18	(0.12, 12.05)
Idratazione orale al giorno 0			
	odds	OR	95%CL
<1 L	0.55		(0.17, 1.73)
≥1 L	0.51		(0.14, 1.88)
≥1 vs <1 L		0.92	(0.09, 9.25)
Sesso			
	odds	OR	95%CL
F	0.56		(0.32, 0.98)
M	0.50		(0.27, 0.95)
F vs M		1.12	(0.48, 2.58)
Età (variazione/anno)			
	odds	OR	95%CL
F	0.97		(0.92, 1.01)
M	1.03		(0.98, 1.07)
F vs M		0.94	(0.88, 1.00)
Anamnesi per cefalea			
	odds	OR	95%CL
NO	0.25		(0.15, 0.43)
SI	1.12		(0.58, 2.15)
SI vs NO		4.44	(1.91, 10.28)

Tabella 17: Odds Ratio (OR) e limiti di confidenza al 95% (95%CL) di sviluppare cefalea post rachicentesi (CPR) al giorno 0 aggiustati per idratazione totale del giorno 0, idratazione orale del giorno 0, sesso, età e anamnesi per cefalea.

3.6.4. Intensità NRS al giorno 2 in funzione dell'idratazione giorno 0

La media dell'intensità di CPR al giorno 2, rilevata con la scala NRS, coincide con la mediana ed è di 7 (95%CL 6.10, 7.90) nel gruppo dei pazienti maggiormente idratati, nel gruppo dei pazienti meno idratati è di 6.08 (95% CL 5.34, 6.82), la differenza tra le due medie (0.92, 95%CL -0.24, 2.08) non è risultata significativa.

L'aggiustamento per le covariate considerate non ha modificato le conclusioni circa l'effetto dell'idratazione sull'intensità della CPR. I pazienti con anamnesi positiva per cefalea hanno riportato intensità di CPR minore di 1.25 punti sulla scala NRS rispetto ai pazienti con anamnesi negativa (Tabella 18).

Idratazione totale al giorno 0			
	media	differenza medie	95%CL
<2 L	5.79		(5.03, 6.55)
≥2 L	6.47		(5.50, 7.44)
≥2 vs <2 L		0.68	(-0.41, 1.77)
Sesso			
	media	differenza medie	95%CL
F	6.79		(6.18, 7.40)
M	5.47		(4.26, 6.68)
F vs M		1.32	(-0.03, 2.67)
Età (variazione/anno)			
	media	differenza medie	95%CL
F	-0.01		(-0.07, 0.05)
M	-0.02		(-0.11, 0.06)
F vs M		0.02	(-0.09, 0.12)
Anamnesi per cefalea			
	media	differenza medie	95%CL
NO	6.75		(5.98, 7.53)
SI	5.51		(4.54, 6.48)
SI vs NO		-1.25	(-2.36, -0.14)

Tabella 18: Medie e differenze tra le medie dell'intensità di cefalea post rachicentesi (CPR) misurata con *Numering Rating Scale (NRS)* al giorno 2, aggiustate per idratazione totale del giorno 0, sesso, età e anamnesi per cefalea.

4. Discussione

Nell'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale San Raffaele, dove è stata effettuata la raccolta dei dati, il paziente, sottoposto a rachicentesi a scopo diagnostico, il giorno della manovra mantiene il digiuno da solidi e liquidi per circa 12 ore (dalla mezzanotte del giorno prima a 4-6 ore dopo la procedura). In seguito alla puntura lombare tutti i soggetti infondono, tramite accesso venoso periferico, un'idratazione per via endovenosa di almeno 1000 ml (Soluzione Fisiologica o Glucosata al 5%). Il paziente riceve indicazione di mantenere il riposo a letto in posizione supina per almeno 6 ore dopo la puntura lombare (di cui le prime due senza cuscino) e di limitare al massimo la mobilitazione per tutto il giorno. La ripresa dell'idratazione per via orale con liquidi chiari avviene tra le 4 e le 6 ore dopo la puntura lombare e la ripresa dell'alimentazione a partire dalla sera. Nelle giornate successive i medici raccomandano di idratarsi abbondantemente per via orale e le terapie per via endovenosa vengono ridotte o fermate sulla base delle condizioni del soggetto: se il paziente manifesta CPR la terapia infusioneale prosegue per tutta la durata della cefalea, se il paziente non presenta CPR la terapia infusioneale viene somministrata parzialmente oppure sospesa fin dal giorno 1.

In riferimento al mantenimento del riposo a letto, la pratica clinica attualmente in uso nel contesto del presente studio risulta essere in contrapposizione con quanto riportato dalla letteratura. Gli studi effettuati, infatti, dimostrano che pazienti costretti a letto presentano più frequentemente CPR rispetto ai pazienti liberi di mobilizzarsi e che la posizione o il mantenimento o meno del cuscino non influiscono sull'insorgenza della sintomatologia (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Mansutti, et al., 2015; Waise & Gannon, 2013; Tejavaniya, et al., 2006; Vanzetta & Mezon, 2005; Ebinger, et al., 2004; Thoennissen, et al., 2001; Handler, et al., 1982).

L'obiettivo dello studio è stato verificare se a un supplemento di idratazione corrisponda una riduzione nell'insorgenza di CPR nei pazienti sottoposti a tale procedura. Come endpoint principale si è considerata la cefalea di qualunque intensità manifestatasi al giorno 2 nel gruppo di pazienti più idratati e nel gruppo di pazienti meno idratati al giorno 0. Come obiettivo secondario si è valutato se sesso, età, anamnesi positiva per cefalea e tipo di idratazione (per via orale o per via endovenosa) abbiano un ruolo nell'insorgenza di CPR e sulla sua intensità.

Il principio secondo cui alcuni autori hanno consigliato l'idratazione supplementare come prevenzione della CPR nasce dall'ipotesi che incrementare l'assunzione di liquidi per via orale aumenti la produzione del liquor con conseguente incremento della pressione dello stesso e riduzione della vasodilatazione intracranica responsabile della cefalea. Questa ipotesi risulterebbe corretta se effettivamente l'aumento dell'idratazione portasse a una produzione maggiore di liquor e se i liquidi introdotti fossero nello spazio intradurale e non fuoriuscissero dal foro della rachicentesi. È noto che il riassorbimento del liquor nello spazio ventricolo-subaracnoideo dipende dalla sua pressione, ma non vale lo stesso per la produzione, per questo motivo all'aumentare della pressione del liquor aumenta il riassorbimento, al diminuire della pressione del liquor il riassorbimento diminuisce. L'incremento dell'idratazione, dunque, non avrebbe alcun ruolo nella formazione del liquido cefalorachidiano. Il sistema del liquido cefalorachidiano è in equilibrio con una pressione fisiologica di 112 mmH₂O e una percentuale di riassorbimento/produzione di circa 0.35 ml/min. Questo significa che, per reintegrare una perdita di 30 ml di liquor, servirebbero 85 minuti dopo la chiusura del foro della dura madre. Sembrerebbe plausibile che il vero problema scatenante la cefalea sia la perdita continua dal foro di ingresso dell'ago della rachicentesi, piuttosto che il volume di liquor prelevato o circolante. Per questo motivo gli interventi come l'*epidural blood patch* sono efficaci in termini di risoluzione della sintomatologia in 1-2 ore nel 90% dei casi (Dieterich & Brandt, 1988).

Nonostante la mancanza di evidenze e i risultati degli studi effettuati negli anni '80 del secolo scorso, l'idratazione supplementare sembrerebbe essere un intervento tuttora utilizzato come prevenzione per l'insorgenza della cefalea dopo esecuzione della rachicentesi (Vanzetta & Mezon, 2005).

Il razionale del presente studio osservazionale nasce dalla necessità di dimostrare l'efficacia o meno dell'idratazione supplementare nella prevenzione della CPR e di evitare che i pazienti siano sottoposti a manovre superflue e invasive, non esenti da rischi, come il posizionamento di accessi venosi periferici e l'infusione per via endovenosa di liquidi che potrebbero essere assunti per via orale.

Analisi descrittiva al giorno 0

I risultati ottenuti dalle analisi effettuate sui 132 pazienti inclusi nello studio mostrano un'incidenza di CPR al giorno 0 del 32%, al giorno 1 del 37% e al giorno 2 del 33%.

Tali dati sono sovrapponibili a quelli riportati in letteratura, che indicano un'incidenza di CPR del 36% (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Dieterich & Brandt, 1988) e un'incidenza di qualsiasi tipo di cefalea, insorta dopo la manovra, ma non rientrante nella definizione di CPR, del 38.5% (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Dieterich & Brandt, 1988; Eldevik, et al., 1978).

Per quanto concerne l'intensità di CPR nelle tre giornate di osservazione, è possibile confrontare il dato del presente studio (rilevato utilizzando la scala NRS), con quello registrato nello studio di Dieterich & Brandt (1988) dove si considera *grado I* una CPR di intensità moderata e *grado II e III* una CPR di intensità severa (con tempi di insorgenza differenti tra i due livelli di classificazione). L'incidenza di CPR di intensità lieve o moderata riportata dalla letteratura è del 10% mentre nel presente studio varia dal 14 al 27% nei tre giorni di osservazione. L'intensità severa, invece, si manifesta con un'incidenza del 26% nello studio di Dieterich & Brandt (1988), mentre varia dal 5 al 17% in modo crescente dal giorno 0 al giorno 2 nel presente studio.

Dal confronto, non risulta esserci corrispondenza nell'intensità di CPR rilevata tra i risultati del presente lavoro e quanto riportato da Dieterich & Brandt (1988). Questo potrebbe essere dovuto alla diversa modalità di classificazione della CPR utilizzata nei due studi (scala NRS vs grado I, II e III), oppure alla reale differenza tra i soggetti su cui è stata effettuata l'analisi.

Andamento dell'idratazione dal giorno 0 al giorno 2

La riduzione della media dei liquidi somministrati per via endovenosa di 0.86 L tra giorno 0 e giorno 1 è giustificata dal fatto che più della metà dei pazienti non ha avuto CPR e quindi non è stata idratata attraverso le infusioni dopo la giornata 0. Contemporaneamente, in giornata 1, si è verificato un aumento della media dell'idratazione per via orale, poiché i soggetti hanno ripreso la normale assunzione di liquidi e sono stati liberi di assumere sia bevande sia alimenti ricchi di acqua come minestre, verdura e brodo.

La ripresa dell'idratazione orale e la progressiva diminuzione delle infusioni giustificano la diminuzione lineare dal giorno 0 al giorno 2 sul totale dei liquidi assunti.

Andamento di CPR e nausea dal giorno 0 al giorno 2

Dall'andamento dell'insorgenza di CPR dal giorno 0 al giorno 2 emerge che 23 pazienti hanno presentato CPR nei tre giorni di osservazione, 14 pazienti hanno manifestato CPR al giorno 1 e al giorno 2, 5 pazienti hanno sviluppato CPR al giorno 2. In questi 42 casi la sintomatologia si è manifestata in modo coerente con la definizione di CPR: "(...) può insorgere da poche ore a cinque giorni dopo la rachicentesi e durare da tre a sette giorni, costringendo il paziente a letto" (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Lavi, et al., 2010; Bezov, et al., 2010). In 23 soggetti, invece, l'andamento della cefalea è stato altalenante presentandosi, ad esempio, esclusivamente al giorno 0 o al giorno 1, oppure mantenendo una durata di due giorni. Non è possibile stabilire se variabili diverse rispetto all'essere sottoposti a rachicentesi abbiano influito sulla comparsa di cefalea nei tre giorni di osservazione. Questa ipotesi non si può escludere perché l'utilizzo di alcuni farmaci, la presenza di comorbidità o la patologia motivo del ricovero, potrebbero essere causa di comparsa della sintomatologia. La stessa situazione si riscontra valutando la comparsa di nausea poiché, in 20 pazienti, questa non si è manifestata in associazione con la CPR e, quindi, non può essere definita come sintomo di accompagnamento della CPR, ma è da ricondurre ad altri fattori non rilevati dallo studio.

Endpoint primario: insorgenza di CPR al giorno 2 in funzione dell'idratazione al giorno 0

I risultati ottenuti valutando l'endpoint primario, ovverosia la relazione tra comparsa di CPR al giorno 2 e l'idratazione al giorno 0, confermano la mancanza di associazione tra le due variabili, e nessuna differenza in termini di insorgenza di CPR tra il gruppo di pazienti più idratati e quello dei pazienti meno idratati, in conformità con quanto riportato dalla letteratura (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Dieterich & Brandt, 1988; Eldevik, et al., 1978).

Tuttavia, vi sono alcune differenze sostanziali tra lo studio effettuato e quelli di Eldevik, et al. (1978) e Dietrich & Brandt (1988). Eldevik, et al. (1978) indagano l'insorgenza di CPR nei pazienti sottoposti a mielografia a cui viene somministrato un mezzo di contrasto, pertanto l'insorgenza di cefalea o nausea potrebbe derivare dall'effetto collaterale del metrizamide oltre che dalla procedura. Inoltre, l'aumento dell'idratazione, nei pazienti che assumono un mezzo di contrasto, è un intervento

utilizzato per favorire lo smaltimento dello stesso e non come prevenzione delle complicanze della puntura lombare. Nello stesso studio la differenza tra pazienti meno idratati e pazienti più idratati era di 1000 ml somministrati per via endovenosa al secondo gruppo, ma non sono disponibili informazioni relative all'assunzione orale di liquidi e, quindi, al quantitativo totale dei liquidi assunti nel periodo di osservazione (Eldevik, et al., 1978).

L'obiettivo di Dietrich & Brandt (1988) è, invece, sovrapponibile a quello del presente studio, poiché la popolazione considerata è costituita dai pazienti sottoposti a rachicentesi. Anche in questo caso, non sono disponibili informazioni relative all'assunzione basale di liquidi, ovvero il quantitativo assunto dai pazienti con la dieta, oltre all'idratazione supplementare prevista come intervento.

Le conclusioni dei due studi concordano nel definire non necessaria l'idratazione nei pazienti sottoposti a puntura lombare, come intervento preventivo della CPR, risultato confermato dalla valutazione dell'endpoint primario del presente lavoro.

Dall'analisi effettuata, non si è evidenziata una riduzione dell'insorgenza di CPR al giorno 2 dal 36 al 12% tra la metà dei pazienti che hanno assunto meno liquidi e la metà dei pazienti che hanno assunto più liquidi. La riduzione assoluta del rischio di CPR nei soggetti più idratati al giorno 0 rispetto ai soggetti meno idratati è risultata del 13%. L'ipotesi di partenza stabiliva, tuttavia, come rilevante dal punto di vista clinico una differenza di almeno il 24%.

La scelta di considerare come endpoint primario la relazione tra CPR al giorno 2 e idratazione al giorno 0 deriva dall'assunto che la CPR che insorge al giorno 0 o al giorno 1, dovrebbe manifestarsi anche al giorno 2 (persistendo per almeno tre giorni, come da definizione) e che l'idratazione per via endovenosa al giorno 0 è somministrata in modo omogeneo a tutti i pazienti. Al giorno 1 e al giorno 2, al contrario, l'idratazione per via endovenosa viene mantenuta solo se il paziente presenta CPR e questo potrebbe influire sulla valutazione del nesso di causalità tra quantità di liquidi assunti e comparsa di cefalea.

Endpoint secondari

Considerando come endpoint secondari la comparsa di CPR al giorno 0 e al giorno 1 in relazione con l'idratazione al giorno 0, la comparsa di CPR e l'idratazione al giorno 1, la comparsa di CPR al giorno 2 e l'idratazione nello stesso giorno, non è emersa

alcuna relazione significativa tra insorgenza di CPR e quantità di liquidi assunti. L'insorgenza della CPR nel gruppo di pazienti più idratati non è stata differente in modo significativo rispetto a quella del gruppo dei pazienti meno idratati, in accordo con quanto riporta la letteratura (Arevalo-Rodriguez, et al., 2016; Dieterich & Brandt, 1988; Eldevik, et al., 1978).

L'analisi effettuata mettendo in relazione l'idratazione al giorno 1 e la comparsa di CPR al giorno 2 ha presentato differenze significative tra i due gruppi di idratazione. Queste differenze, tuttavia, sono scomparse con l'aggiustamento per le covariate. Dai risultati emerge, inoltre, che i pazienti più idratati al giorno 1 hanno un rischio maggiore del 18% di manifestare CPR al giorno 2 rispetto ai meno idratati. Questo effetto si ottiene perché i pazienti con cefalea al giorno 1, nella maggior parte dei casi presentano CPR anche al giorno 2 e, contemporaneamente, continuano ad assumere per via endovenosa il quantitativo di 1000 ml di liquidi, impostato al giorno 0, in tutte le giornate in cui presentano CPR. Ne risulta che i pazienti con CPR al giorno 2 sono più idratati al giorno 1, rispetto ai pazienti che non hanno CPR. Questa associazione emerge in modo non statisticamente significativo nel valutare l'idratazione al giorno 1 e la CPR della stessa giornata, e in modo statisticamente significativo confrontando idratazione al giorno 1 e CPR al giorno seguente. Considerando la pratica clinica, quindi, non possiamo concludere che i pazienti più idratati abbiano un maggior rischio di sviluppare cefalea perché avere CPR determina un aumento nella somministrazione di liquidi e un'inversione del rapporto causa-effetto.

Ulteriori endpoint secondari riguardano la relazione tra insorgenza di CPR e i fattori di rischio identificati dalla letteratura: sesso, età, anamnesi positiva per cefalea.

Avere anamnesi positiva di cefalea o pregressa CPR predispone il soggetto allo sviluppo di nuovi episodi di CPR (con un rischio maggiore di due-tre volte rispetto a chi presenta anamnesi negativa per cefalea) in tutte e tre le giornate di osservazione. Tale risultato è conforme a quanto riportato in letteratura (Alstadhaug, et al., 2012; Bezov, et al., 2010).

Nella giornata 2 i pazienti di sesso femminile presentano un rischio due volte maggiore di sviluppare CPR rispetto ai pazienti di sesso maschile. Tale risultato è in accordo con quanto riportato in letteratura e suggerirebbe un potenziale effetto tardivo della variabile sesso sulla comparsa di cefalea, poiché la stessa non si

manifesta al giorno 0 e 1. La spiegazione di tale differenza, come riportato in alcuni studi, potrebbe risiedere nell'azione degli estrogeni che hanno un effetto sulla reattività dei vasi sanguigni e la loro vasodilatazione, favorendo l'insorgenza di cefalea (Bezov, et al., 2010). Non è chiaro, tuttavia, perché questa si manifesterebbe tardivamente in risposta al fattore di rischio sesso femminile.

La letteratura riporta un'incidenza minore di CPR in età inferiore a 13 anni (tra 2 e 15%) e in età superiore a 60 anni (4%) e un aumento nella fascia d'età tra i 20 e i 40 anni, fino al 30% (Alstadhaug, et al., 2012; Bezov, et al., 2010). Il presente lavoro non ha evidenziato alcuna differenza in termini di insorgenza di CPR rispetto alle diverse fasce d'età. Non è possibile, tuttavia, escludere l'ipotesi evidenziata dalla letteratura poiché, tra i soggetti reclutati, non vi erano pazienti di età inferiore ai 18 anni e solo il 7% circa dei casi aveva un'età maggiore di 60 anni.

L'analisi dell'andamento dell'intensità di CPR al giorno 2, valutata su scala NRS, in relazione ai liquidi totali introdotti al giorno 0, al sesso e all'età non ha evidenziato differenze significative: le variabili considerate, quindi, non hanno avuto influenza sul grado di intensità della CPR. I soggetti con anamnesi positiva per cefalea, invece, hanno presentato un'intensità minore di 1.25 punti in media su scala NRS rispetto ai soggetti che non hanno mai sofferto di cefalea. In letteratura non sono presenti lavori che hanno studiato le variabili suddette, non è possibile, quindi, effettuare un confronto. L'ipotesi che si potrebbe addurre è che i pazienti abituati a soffrire di cefalea abbiano una maggiore tolleranza al dolore e che, quindi, riferiscano valori più bassi rispetto a chi non ha mai sperimentato il sintomo.

Conclusioni

Questo studio di coorte aveva come obiettivo verificare l'esistenza di una relazione tra insorgenza di CPR e idratazione supplementare e indagare la relazione tra i fattori di rischio descritti dalla letteratura (sesso femminile, età e anamnesi positiva per cefalea) e insorgenza e intensità di CPR. I risultati ottenuti sui 132 soggetti analizzati non avvalorano l'ipotesi che l'idratazione supplementare abbia un ruolo protettivo rispetto all'insorgenza di CPR, ma confermano che i pazienti di sesso femminile e quelli con anamnesi positiva per cefalea presentano un rischio maggiore di insorgenza di CPR.

L'efficacia dell'idratazione supplementare nella prevenzione della CPR è stata messa in discussione già negli anni '80, poiché, sulla base di due studi allora condotti, non si è potuto dimostrare che l'idratazione avesse un ruolo nel prevenire l'insorgenza di CPR. Inoltre, anche nella letteratura recente si è affermato che non vi sono basi fisiologiche per sostenere che l'idratazione supplementare, sia essa orale o endovenosa, in qualche modo acceleri la produzione di liquor per compensare più velocemente la perdita avvenuta a causa del prelievo.

Nonostante ciò l'idratazione supplementare continua, in molti contesti, a essere considerata un metodo di prevenzione e, in alcuni casi, parte integrante del trattamento della CPR. La somministrazione di liquidi per via endovenosa richiede il posizionamento di un accesso venoso periferico e il mantenimento di una linea infusoriale con rischio di infezione per il paziente. Inoltre, la somministrazione di quantità di liquidi pari o superiore a 1000 ml richiede un'infusione prolungata nell'arco della giornata, che costringe il paziente a letto, ne limita la possibilità di muoversi e aumenta i rischi legati all'immobilità. Se si dimostrasse che l'idratazione diminuisce anche solo moderatamente il rischio di CPR, sarebbe sufficiente far assumere al paziente la quantità di liquidi necessaria per via orale, evitando pratiche mediche invasive e non appropriate, con conseguente riduzione della durata della degenza e dei costi a essa associati.

Limitazioni dello studio. La più importante limitazione riguarda la tipologia dello studio: l'idea iniziale era quella di effettuare uno studio di non inferiorità, randomizzato, a gruppi paralleli (300 soggetti per ciascuno dei due bracci),

multicentrico con l'obiettivo di confrontare l'insorgenza di CPR nei soggetti idratati per via endovenosa secondo il protocollo di reparto (1000 ml di liquidi) con quella dei soggetti idratati spontaneamente per via orale. Questioni organizzative legate al contesto in cui si sarebbe dovuto svolgere lo studio e al reclutamento di altri centri, hanno impedito la realizzazione dell'idea originaria.

Una seconda limitazione riguarda la popolazione obiettivo costituita dai soli pazienti sottoposti a rachicentesi a scopo diagnostico. Non si può tuttavia escludere che l'idratazione supplementare, se utilizzata in altri centri anche in pazienti sottoposti a puntura lombare per mielografia, anestesia spinale o epidurale, analgesia epidurale pre-parto, in questa differente tipologia di pazienti, abbia effetto preventivo sulla CPR.

Implicazioni per la pratica. Le evidenze disponibili non supportano l'utilizzo dell'idratazione supplementare come intervento per prevenire la comparsa di CPR, per questo motivo il paziente non dovrebbe essere sottoposto all'infusione per via endovenosa di liquidi o all'aumento dell'introito per via orale, in seguito allo svolgimento di rachicentesi.

Implicazioni per la ricerca. È importante proseguire la ricerca sul fenomeno descritto attraverso studi di elevata qualità metodologica come studi sperimentali randomizzati, al momento del tutto mancanti in quest'ambito.

Bibliografia

Afshinmajd, S. et al., 2014. Evaluation of the effects of resting in appearance of post lumbar puncture headache. *Acta Medica Iranica*, 52(1), pp. 43-5.

Ahmed, S., Jayawarna, C. & Jude, E., 2006. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgraduate Medical Journal*, Volume 82, pp. 713-6.

Alstadhaug, K. et al., 2012. Post-lumbar puncture headache. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 132(7), pp. 818-2.

Angle, P., Tang, S., Thompson, D. & Szalai, J., 2005. Expectant management of post-dural puncture headache increases hospital length of stay and emergency room visits. *Canadian Journal of Anesthesia*, 52(4), pp. 397-402.

Arevalo-Rodriguez, I. et al., 2016. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3(Art. No.: CD009199).

Armon, C. & Evans, R., 2005. Addendum to assessment: Prevention of post-lumbar puncture headaches: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 65(4), p. 510–2.

Basurto, O., Martínez, G., Solà, I. & Bonfill, C., 2011. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*, 10(8).

Bezov, D., Ashina, S. & Lipton, R., 2010. Post-dural puncture headache: Part II--prevention, management, and prognosis. *Headache*, Oct;50(9), pp. 1482-98.

Bezov, D., Lipton, R. & Ashina, S., 2010. Post-dural puncture headache: part I diagnosis, epidemiology, etiology, and pathophysiology. *Headache*, Jul;50(7), pp. 1144-52.

Cook, P., Davies, M. & Beavis, R., 1989. Bed rest and postlumbar puncture headache. The effectiveness of 24 hours' recumbency in reducing the incidence of postlumbar puncture headache. *Anaesthesia*, 44(5), pp. 389-91.

Destrebecq, A., Terzoni, S. & Sala, E., 2014. Post-lumbar puncture headache: a review of issues for nursing practice. *J Neurosci Nurs*, Jun;46(3), pp. 180-6.

Dieterich, M. & Brandt, T., 1988. Incidence of post-lumbar puncture headache is

independent of daily fluid intake. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 237(4), pp. 194-6.

Ebinger, F., Kosel, C., Pietz, J. & Rating, D., 2004. Strict bed rest following lumbar puncture in children and adolescents is of no benefit. *Neurology*, 62(6), pp. 1003-5.

Eldevik, O., Nakken, K. & Haughton, V., 1978. The effect of dehydration on the side effects of metrizamide myelography. *Radiology*, 129(3), p. 715–6.

Farley, A. & McLafferty, E., 2008. Lumbar puncture. *Nursing Standard*, 22(22), pp. 46-8.

Handler, C., Smith, F., Perkin, G. & Rose, F., 1982. Posture and lumbar puncture headache: a controlled trial in 50 patients. *J R Soc Med*, 75(6), pp. 404-7.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*; 24(Suppl 1), pp.9–160.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*; 33(9), pp. 629–808.

Hilton-Jones, D., Harrad, R., Gill, M. & Warlow, C., 1982. Failure of postural manoeuvres to prevent lumbar puncture headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45(8), pp. 743-6.

Jacobus, C., 2012. Does bed rest prevent post-lumbar puncture headache?. *Ann Emerg Med.* , 59(2), pp. 139-40.

Kaukinen, S., Kaukinen, L., Kannisto, K. & Kataja, M., 1981. The prevention of headache following spinal anaesthesia. *Ann Chir Gynaecol*, 70(3), pp. 107-11.

Lavi, R., Rowe, J. & Avivi, I., 2010. Lumbar puncture: it is time to change the needle. *Eur Neurol*, 64(2), pp. 108-13.

Lin, W. & Geiderman, J., 2002. Myth: fluids, bed rest, and caffeine are effective in preventing and treating patients with post-lumbar puncture headache. *West J Med*, 176(1), pp. 69-70.

Mansutti, I., Bello, A., Calderini, A. & Valentinis, M., 2015. Post-dural puncture headache: risk factors, associated variables and interventions. *Assistenza*

Infermieristica e Ricerca, 34 (3), pp. 134-41.

McCullagh, P. & Nelder, J., 1989. *Generalized Linear Models*. Second Edition a cura di s.l.:Chapman & Hall .

Oedit, R., van Kooten, F., Bakker, S. & Dippel, D., 2005. Efficacy of the epidural blood patch for the treatment of post lumbar puncture headache BLOPP: a randomised, observer-blind, controlled clinical trial. *BMC Neurol*, 5(1), p. 12.

Spriggs, D. et al., 1992. Is bed rest useful after diagnostic lumbar puncture?. *Postgrad Med J*, 68(801), pp. 581-3.

Sudlow, C. & Warlow, C., 2002. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Systematic Review*, Issue 2(Art. No.:CD001790).

Teece, S. & Crawford, I., 2002. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bed rest after lumbar puncture. *Emerg Med J*, 19(5), pp. 432-3.

Tejavanija, S. et al., 2006. Comparison of prevalence of post-dural puncture headache between six hour- supine recumbence and early ambulation after lumbar puncture in thai patients: A randomized controlled study. *J Med Assoc Thai*, 89(6), pp. 814-20.

Thoennissen, J. et al., 2001. Does bed rest after cervical or lumbar puncture prevent headache? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 165(10), pp. 1311-6.

Vanzetta, M. & Mezon, B., 2005. The patients' care after lumbar puncture: hydration and bed rest?. *Assist Inferm Ric*, 24(1), pp. 25-7.

Waise, S. & Gannon, D., 2013. Reducing the incidence of post-dural puncture headache. *Clinical Medicine*, 13(1), pp. 32-4.

Zhang, Y., Alexander, J. & Nolan, J., 2014. Technical compliance to standard guidelines for lumbar puncture and myelography: survey of academic neuroradiology attendings and fellows. *Academic radiology*, 21(5), pp. 612-16.

Appendici

Appendice 1 - Strumento di rilevazione dei dati

DIARIO DI IDRATAZIONE

CODICE QUESTIONARIO:

DATI ANAGRAFICI	
Nome: _____	Cognome: _____
Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Età: _____
SOFFRE DI MAL DI TESTA? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

GIORNO 0

Data della rachicentesi: _____	Orario: _____
--------------------------------	---------------

LIQUIDI ASSUNTI		
COSA HA BEVUTO?	QUANTO?	NOTE
TOTALE:		
HA AVUTO NAUSEA? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		Se sì, a che ora? _____
HA AVUTO MAL DI TESTA? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
Se sì, A che ora? _____ Quanto è durato? _____ Indichi su una scala da 1 a 10 il grado di intensità <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10		

NOTE

ESEMPI DI QUANTITA': 1 bicchiere: circa 200 ml 1 tazza: circa 250 ml Pastina in brodo: circa 200 ml		
--	--	--

GIORNO 1

LIQUIDI ASSUNTI		
COSA HA BEVUTO?	QUANTO?	NOTE
TOTALE:		
HA AVUTO NAUSEA? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		Se sì, a che ora? _____
HA AVUTO MAL DI TESTA? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
Se sì, A che ora? _____ Quanto è durato? _____ Indichi su una scala da 1 a 10 il grado di intensità <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10		

NOTE

GIORNO 2

LIQUIDI ASSUNTI		
COSA HA BEVUTO?	QUANTO?	NOTE
TOTALE:		
HA AVUTO NAUSEA? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		Se sì, a che ora? _____
HA AVUTO MAL DI TESTA? <input type="checkbox"/> SÌ <input type="checkbox"/> NO		
Se sì, A che ora? _____ Quanto è durato? _____ Indichi su una scala da 1 a 10 il grado di intensità <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10		

NOTE

Appendice 2 – Lettera di presentazione e consenso informato

Gentilissimo paziente,

l'obiettivo principale della ricerca è quello di verificare se vi sia relazione tra livello di idratazione e insorgenza di CPR. Lo studio si propone di osservare la quantità di liquidi assunti dai pazienti sottoposti a rachicentesi a scopo diagnostico per valutare se una maggiore idratazione riduca l'occorrenza di CPR. Gli obiettivi secondari dello studio sono: verificare la relazione tra livello di idratazione e intensità della CPR, verificare se i pazienti di sesso femminile sono più a rischio di sviluppare CPR, verificare se pazienti con anamnesi positiva per cefalea sono più a rischio di sviluppare CPR. Le chiedo, dunque, la disponibilità a compilare un diario giornaliero a partire dal giorno in cui eseguirà la rachicentesi, fino alle 48 ore successive. Ogni dato raccolto sarà coperto da riservatezza, verrà trattato secondo i principi di correttezza, liceità e trasparenza previsti dalla norma (D.lgs. 196/2003, "Codice in materia di protezione dei dati personali") e verrà utilizzato esclusivamente ai fini della presente ricerca. È garantita la riservatezza nel trattamento dei dati raccolti. Il titolare del trattamento è la dr.ssa Elisabetta Marzo (marzo.elisabetta@hsr.it). In ogni momento potrà esercitare i suoi diritti nei confronti del titolare del trattamento, ai sensi dell'art.7 del D.lgs.196/2003, e quindi ad es. togliere il consenso e ritirarsi dalla ricerca, oppure modificare o rettificare le informazioni fornite.

CODICE: _____

Il/la sottoscritto/a, acquisite per iscritto le informazioni di cui all'art. 13 del D.lgs. 196/2003, conferisce alla dr.ssa Elisabetta Marzo il proprio consenso al trattamento dei suoi dati personali e sensibili al fine di consentire lo svolgimento della presente ricerca e la presentazione in ambito accademico dei relativi risultati.

Nome e Cognome

Data.....

**In fede
(Firma leggibile)**

Grazie per la cortese disponibilità.